

Bleomicina intralesional en dermatología. Revisión

Intralesional bleomycin in dermatology. Review

ARIEL HASSON NISIS,* ROBERTO VALDÉS FIGUEROA,*
VALÉRIE JEANNERET MURDOCH,** CARLA MUÑOZ OLATE***

*Unidad Docente Asociada de Dermatología, Pontificia Universidad Católica de Chile,

Interna de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, *Departamento de Dermatología, Universidad de Chile

RESUMEN

LA BLEOMICINA ES UNA MEZCLA CITOTÓXICA DE POLIPÉPTIDOS QUE HA SIDO USADA TRADICIONALMENTE PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DE ALGUNOS CÁNCERES. POR SU ALTA SELECTIVIDAD POR LAS CÉLULAS EPITELIALES SE HA SUGERIDO EL USO DE BLEOMICINA INTRALESIONAL PARA EL TRATAMIENTO DE CIERTAS PATOLOGÍAS CUTÁNEAS.

EN ESTA REVISIÓN SE DESCRIBE EL USO DE BLEOMICINA INTRALESIONAL PARA EL TRATAMIENTO DE VERRUGAS, QUELOIDES, SARCOMA DE KAPOSI, CÁNCER DE PIEL NO MELANOMA, LEUCOPLAQUIA ORAL, HEMANGIOMAS Y LINFANGIOMAS. LOS RESULTADOS DE LOS TRATAMIENTOS SON SATISFACTORIOS Y PROMETEDORES PARA TODAS LAS LESIONES, PERO DEBIDO AL ESCASO NÚMERO DE PACIENTES ESTUDIADOS NO SE PUEDE INDICAR COMO UN MÉTODO DE RUTINA MIENTRAS NO SE DISPONGA DE MAYOR EVIDENCIA.

PALABRAS CLAVE: BLEOMICINA, INYECCIÓN INTRALESIONAL, VERRUGAS, QUELOIDES, SARCOMA DE KAPOSI

ABSTRACT

BLEOMYCIN IS A CYTOTOXIC POLYPEPTIDE MIXTURE THAT TRADITIONALLY HAS BEEN USED FOR THE SISTEMIC TREATMENT OF SOME CANCERS. BECAUSE OF ITS HIGH SELECTIVITY FOR EPITHELIAL CELLS IT HAS BEEN SUGGESTED ITS INTRALESIONAL USE FOR SEVERAL CUTANEOUS DISEASES.

WE REVIEW THE TREATMENT OF INTRALESIONAL BLEOMYCIN IN WARTS, KELOIDS, KAPOSI'S SARCOMA, NON-MELANOMA SKIN CANCER, ORAL LEUKOPLASIA, HEMANGIOMAS AND CYSTIC HYGROMAS. THE RESULTS WERE GOOD AND PROMISING, BUT FURTHER INVESTIGATIONS ARE MANDATORY AND INTRALESIONAL BLEOMYCIN SHOULD NOT BE PRESCRIBED AS A RUTINARY METHOD.

KEY WORDS: BLEOMYCIN, INTRALESIONAL INJECTIONS, WARTS, KELOIDS, KAPOSI'S SARCOMA

Introducción

La bleomicina es una mezcla citotóxica de polipéptidos con propiedades antibacterianas, antivirales y antitumorales. Al inicio, a principios de los años sesenta, fue aislada de un hongo de tierra, el *Streptomyces verticellus*, por Umezawa *et al.*¹

Es una mezcla de glicoproteínas citotóxicas que pueden ser separadas por cromatografía en dos fracciones principales: bleomicina A y B. Estas a su vez pueden ser separadas cromatográficamente en bleomicina A₁₋₆ y bleomicina B₁₋₅.²

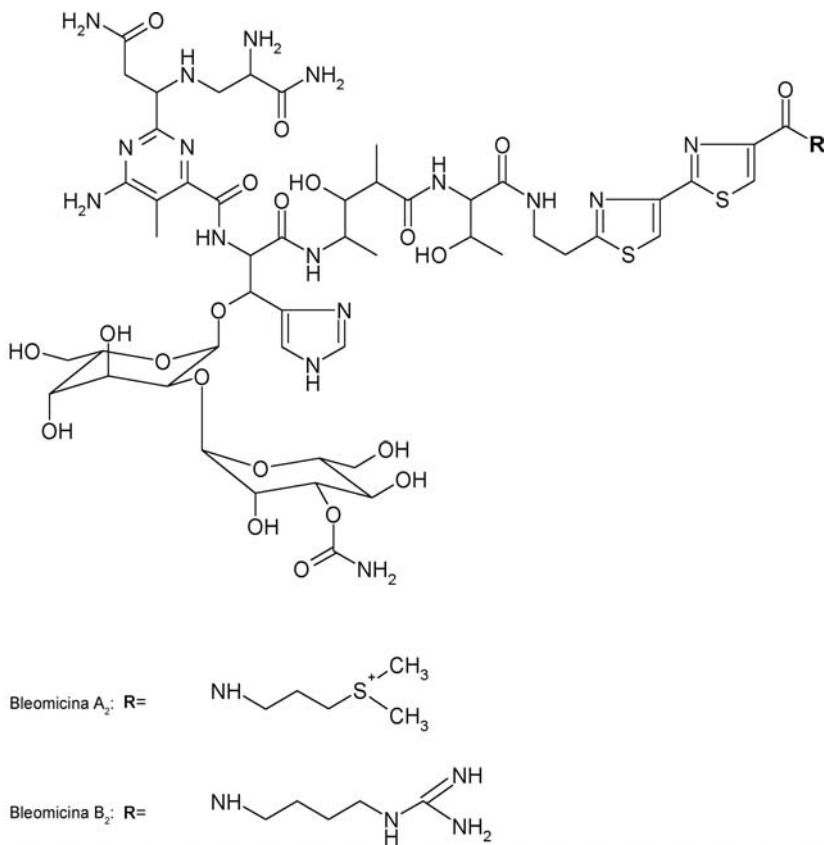
El centro de la molécula es una estructura compleja capaz de unirse a metales, unida a una cadena tripeptídica y a un ácido carboxílico bitiazólico terminal. Las bleomicinas se diferencian solamente por la amina terminal, que puede ser alterada adicionando diferentes aminas al medio de fermentación.

Tanto la toxicidad como la actividad antitumoral de las diversas bleomicinas producidas por fermentación varían notablemente entre sí.³ La droga que se utiliza actualmente en clínica es una mezcla cuyos componentes principales son Bleomicina A₂ y B₂ (Ver figura).

El mecanismo de acción citotóxica de la bleomicina se basa en su capacidad de inhibición de la síntesis y degradación del ADN por fragmentación de éste. El ácido carboxílico terminal se une a las cadenas de ADN mientras que el

CORRESPONDENCIA:

Dr. Ariel Hasson Nisis, Centro Médico San Joaquín,
Av. Vicuña Mackenna 4686, Macul, Santiago, Chile.
Teléfono: 56-2-354 86 22. Fax 56-2-552 99 74
E-mail: dermat@med.puc.cl



centro de la molécula se une a una molécula de Fe^{2+} y se produce liberación de radicales libres, lo cual causa una ruptura de las cadenas del ADN. Las células en fase G₂ y M del ciclo celular son más susceptibles al efecto de la bleomicina, así como también las células en reposo más que aquellas en división. La síntesis de ARN y de proteínas se ve escasamente afectada.⁴

La bleomicina es degradada por una hidrolasa que se encuentra en varios tejidos humanos normales como el hígado, pero en algunos de ellos, como pulmones y piel, su actividad es baja. Se ha visto que en las células resistentes a bleomicina existen niveles altos de hidrolasa o elevada capacidad de reparación del ADN.³

Las bleomicinas han atraído el interés de los oncólogos por la significativa actividad antitumoral contra el carcinoma escamoso de cabeza y cuello, y contra linfomas y tumores testiculares. Son mínimamente mielo e inmunosupresores, pero causan efectos secundarios a nivel pulmonar y cutáneo. Debido a su mecanismo de acción y a que su toxicidad no se sobrepone con la actividad de otras drogas, la bleomicina ha ganado un importantísimo rol en el tratamiento antineoplásico con quimioterapia combinada.

Con el paso del tiempo, además de su excelente acción en forma sistémica para el tratamiento de los cánceres ya mencionados, la bleomicina ha sido incorporada exitosamente en la terapéutica dermatológica. En el presente trabajo se realiza una revisión de los usos, resultados y proyecciones de la bleomicina inyectada en forma intralesional y aplicada en forma tópica en diversas dermatosis.

Efectos cutáneos de la bleomicina intralesional

La inyección intradérmica de bleomicina induce en piel normal un proceso inflamatorio dosis-dependiente que se manifiesta como dolor leve a moderado, prurito, eritema e induración. El depósito produce un blanqueamiento temporal del área asociado al dolor, el cual disminuye de intensidad en poco tiempo y puede limitarse al procedimiento mismo si se asocia al preparado un anestésico local. Independiente del grado de dilución de la bleomicina, la reacción inflamatoria comienza entre 10 y 12 horas, con un máximo a las 24-48 horas y con remisión a los 8-10

días. Posteriormente puede evolucionar con hipermelanosis postinflamatoria y persistir por más de un año.

La bleomicina inyectada en la dermis tiene un efecto citotóxico directo sobre el queratinocito de la epidermis y del conducto ecrino. Los cambios histopatológicos iniciales corresponden a disqueratosis dúctil ecrina con necrosis focal e infiltración periférica de estos ductos por neutrófilos; los segmentos secretores de estas glándulas no se afectan.

Las biopsias tardías muestran una marcada disqueratosis epidérmica con necrosis y vesiculación subepidérmica e intraepidérmica, hechos que recuerdan la histopatología del eritema multiforme. También se observa un importante infiltrado de neutrófilos y linfocitos en torno a los queratinocitos afectados.²

No se detectaron alteraciones vasculares como trombos de fibrina, vasculitis, fibrosis perivascular ni cambios endoteliales en sectores comprometidos con el infiltrado inflamatorio. Lo anterior descarta que las alteraciones epiteliales sean secundarias a insuficiencia vascular.

El análisis de moléculas inflamatorias y de adhesión demuestra que la bleomicina es capaz de inducir un fenotipo inflamatorio en los queratinocitos, como la sobreexpresión

sión de HLA-DR y la inducción focal de ICAM-1, y en las células endoteliales como la expresión de E-selectina en los vasos dérmicos superficiales, probablemente por efecto de citoquinas proinflamatorias secretadas por los linfocitos que conforman el infiltrado o por otras células como los mastocitos o los propios queratinocitos.²

Farmacología de la inyección intralesional

El análisis de las concentraciones plasmáticas de la bleomicina luego de su inyección intralesional ha sido documentado en pacientes tratados por verrugas palmares. En éstos, luego de inyectar 1 mg se obtuvieron concentraciones plasmáticas máximas en 45 minutos entre 7.1 y 113.5 ng/ml, que disminuyeron de 4.9 a 34.8 ng/ml a las dos horas. Las diferencias encontradas entre los distintos pacientes se atribuyeron a la fragmentación de la molécula y su posterior desnaturalización al momento de inyectarla en la verruga, y a una mayor capacidad de degradación plasmática de algunos individuos.⁵

Si bien es cierto que 1 mg de bleomicina inyectado dista mucho de las dosis usadas en la quimioterapia del cáncer, una concentración plasmática de 113 ng/ml no es diferente a la encontrada en pacientes que reciben infusiones lentas en dosis antineoplásicas. A pesar de que las concentraciones 120 minutos postinyección fueron bajas, existe una considerable exposición sistémica de bleomicina, por lo que no debe administrarse a mujeres en edad reproductiva sin antes excluir la posibilidad de embarazo.⁶

El sulfato de bleomicina es estable en un pH entre 4 y 10, por lo cual no experimenta ninguna alteración cuando se combina con suero fisiológico o lidocaína HCl al 1%, cuyo pH varía entre 5 y 7.⁷

Las formulaciones de bleomicina son preparados estables cuando se conservan en recipientes de vidrio. Se ha reportado que no existe disminución en la reactividad de una solución salina preparada hasta por 27 meses si se conserva a -20° C en vidrio. La reactividad disminuye ligeramente si se deposita en plástico (por ejemplo, jeringas desechables). Si la solución salina se conserva a 4° C se ha demostrado su misma utilidad en 140 días.⁵

Bleomicina y verrugas vulgares

Su utilización en esta indicación data de 1970 y se considera como medida terapéutica cuando el resto de las opciones convencionales han fracasado. Actúa por destrucción de los queratinocitos y no por interferir con la síntesis del ADN viral, como inicialmente se postuló.⁸ Comparada con placebo

en un estudio doble ciego se obtuvieron diferencias ampliamente significativas a favor de la bleomicina.

La inyección con jeringa y aguja ha obtenido tasas de curación de 70 a 100% en verrugas vulgares, y de 47 a 83% en verrugas plantares refractarias.⁹ Las dosis efectivas varían entre 0.25 a 1.0 mg/ml, con un volumen total inyectado por verruga entre 0.1 y 1.0 ml; son administradas de manera de lograr un blanqueamiento de la lesión, que se obtiene con cantidades aproximadas de 0.2 ml para verrugas menores de 5 mm de diámetro, 0.2 a 0.5 ml para verrugas entre 5 y 10 mm y las más grandes reciben 1 ml con un máximo de 3.¹⁰

Posterior a la inyección, entre 2 a 3 días se produce una escara hemorrágica que cura sin cicatriz, pero sí con hipermelanosis postinflamatoria. Se recomienda control y reinyección si es necesario cada cuatro semanas. Se han reportado variantes en el sistema de inyección, que no han demostrado ser más eficaces en términos de curación; entre ellas se cuentan los inyectores a presión (por ejemplo, Dermo-Jet[®]), dermatógrafos modificados, agujas bifurcadas, cintas adhesivas impregnadas, etc.

Invariablemente, el paciente experimenta un dolor de intensidad leve a moderada proporcional al tamaño de la lesión, pero de corta duración. Esto ha limitado de cierta manera el uso de esta droga en forma local; sin embargo, la mezcla del sulfato de bleomicina con lidocaína HCl 1% reduce de manera considerable el dolor en el procedimiento.

Manz y Pelachyk⁷ trataron más de 200 verrugas recalcitrantes con esta mezcla y obtuvieron curación luego de 1 a 3 procedimientos; todos los pacientes toleraron la inyección con una mínima molestia, pero algunos tuvieron dolor de 24 a 72 horas después, que se alivió con el uso de paracetamol.

Munn *et al.*¹¹ consiguieron tasas de curación similares a las reportadas con anterioridad tratando verrugas plantares, periungueales y palmares con bleomicina al 1% y premedicando con crema de lignocaína-prilocaína (EMLA[®]) tópica oclusiva al menos una hora antes de la inyección. El dolor asociado fue leve y en general el procedimiento fue bien tolerado.

Bleomicina y cáncer cutáneo

El uso de quimioterapia intralesional ha sido considerado en el manejo de varios tumores malignos de piel, como las metástasis de melanoma y los carcinomas basocelular y epinocelular.¹² En términos generales, esta técnica es considerada como paliativa, o bien en pacientes en los cuales las alternativas convencionales como la cirugía o radioterapia resultan desproporcionadas.

La bleomicina es inefectiva en cáncer de piel si se utiliza en forma sistémica, porque su molécula es relativamente impermeable a la membrana plasmática y logra mínimas concentraciones intracelulares en el tumor. En forma intralesional actúa produciendo necrosis de la masa tumoral, con lo que se logra controlar el crecimiento local; con menor frecuencia se logra erradicar la lesión.

La electroquimioterapia se ha desarrollado con el propósito de mejorar estos últimos resultados; consiste en administrar la bleomicina intralesional seguida de la aplicación de pulsos eléctricos por medio de electrodos externos o insertados en el tumor; de esta manera se produce un cambio temporal y reversible de la permeabilidad de la membrana plasmática celular, lo que permite el paso del quimioterapéutico al intracelular donde ejercerá su efecto citotóxico (electroporación).

Heller *et al.*¹³ trataron 143 tumores cutáneos con este procedimiento, principalmente melanomas (primarios y metastásicos) y carcinomas basocelulares, observaron respuesta en todos los tumores y obtuvieron remisión completa en 130 nódulos (91%). Posteriormente Rodríguez-Cuevas *et al.*¹⁴ trataron 38 tumores con técnica similar y consiguieron una respuesta completa en 49%, con un mayor impacto en carcinomas basocelulares primarios y menor en melanoma y carcinomas espinocelulares.

Estos autores afirmaron que la utilización por separado de bleomicina o electroporación no consigue remisión completa. La electroquimioterapia produce mínimas cicatrices y es eficaz en respetar y conservar los tejidos circundantes cuando éstos no toleran la realización de una cirugía más compleja.¹⁵ Los pacientes tuvieron una buena aceptación del procedimiento y no se detectaron efectos colaterales significativos.

También se ha utilizado bleomicina intralesional y tópica para tratar la enfermedad de Bowen,¹⁶ con remisión completa y sin efectos adversos.

Bleomicina y leucoplaquia oral

La leucoplaquia oral corresponde a un estado premaligno cuyo riesgo de progresar a un carcinoma espinocelular alcanza 43%. Los tratamientos más frecuentemente utilizados son la resección por medio de cirugía convencional y por láser. La primera tiene altas tasas de recurrencia (10-35%) y la segunda requiere equipamiento y entrenamiento especiales, a veces no disponibles.

Diversos ensayos clínicos han tratado de demostrar efectividad de la bleomicina tópica en la prevención de la

progresión a cáncer.¹⁹ Epstein *et al.*²⁰ evaluaron el uso de bleomicina tópica al 1% en 19 pacientes y obtuvieron remisión de la displasia epitelial en 75% de los casos. El tratamiento fue bien tolerado con una reacción mínima en la mucosa vecina y con leve sensibilidad oral.

El seguimiento mostró que 2 pacientes (11%) progresaron a carcinoma espinocelular en un promedio de 1.75 años; cuando estos pacientes fueron diagnosticados presentaban displasia severa, y existe la posibilidad de que en aquella oportunidad una neoplasia haya pasado inadvertida. Además, después de 3.4 años, 47.4% de los casos presentaron signos de recurrencia que requirieron alternativas terapéuticas adicionales, además de la suspensión del tabaco y del alcohol. Estas altas cifras de recidiva y progresión sugieren que la bleomicina tópica no parece útil en el manejo de la leucoplaquia oral.

Bleomicina y sarcoma de Kapósi

El sarcoma de Kapósi (SK) cutáneo es bastante frecuente en pacientes con SIDA. No se ha demostrado ninguna terapia que cure la enfermedad o prolongue la sobrevivencia de pacientes con SK asociado a SIDA. Sin embargo, la terapia paliativa generalmente es indicada para el SK desfigurante, doloroso o que interfiere con las funciones del individuo.²¹

El tratamiento es controversial, y se han usado tratamientos sistémicos y locales. Las terapias sistémicas se usan en pacientes con enfermedad severa y compromiso sistémico. En los otros casos están indicadas las terapias locales, entre las cuales destacan la criocirugía, vinblastina intralesional, interferón alfa intralesional y la resección quirúrgica o con láser.²²

Hay diferentes publicaciones sobre las terapias locales en el SK. En la mitad de los años noventa, Poignonec *et al.*²³ publicaron su experiencia usando bleomicina intralesional en 134 lesiones cutáneas localizadas en la cara y en el cuerpo, cuyo tamaño oscilaba entre 2 a 15 mm, en pacientes con SK asociado con SIDA. Utilizaron bleomicina (15 mg) junto con lidocaína (1 mg) y adrenalina (1 mg), en concentración de 0.75 mg/l. Inyectaron bleomicina en dosis medias de 1.5 mg por lesión que se repitieron hasta obtener respuesta. La dosis promedio por paciente fue de 8 mg y el lapso promedio entre dos inyecciones fue de un mes, con un rango de ocho días a seis meses.

Los resultados que obtuvieron fueron bastante alentadores, ya que hubo desaparición completa de la lesión en 43% con escasos efectos secundarios, tales como hipo o hiperpigmentación en veinte casos, dolor local por más de 48

horas en un caso y ningún efecto a nivel vascular. Respecto a las recurrencias, hubo diez casos del grupo con respuesta parcial pero ninguno luego de remisión completa.

Sobre la base de lo anterior, la bleomicina intralesional en SK asociado a SIDA es aparentemente efectiva, pero aún se requieren mayores estudios, en especial su comparación con vinblastina intralesional²⁴ y con las otras terapias locales.

Bleomicina y queloides

El tratamiento de los queloides es generalmente difícil y controversial. Existen diversos enfrentamientos terapéuticos, aunque en la literatura se dispone de pocos estudios adecuadamente diseñados que avalen una u otra terapia.²⁵ Entre los tratamientos se encuentra el uso de bleomicina intralesional, cuyo mecanismo de acción no está bien definido aún, lo que sugiere la necesidad de mayores investigaciones al respecto.

España *et al.*²⁶ trataron a siete pacientes con queloides usando múltiples punciones en la superficie de la piel con bleomicina en concentración de 1.5 mg/ml. Requiritieron entre dos y cinco tratamientos, con intervalos entre uno y cuatro meses. Se logró aplanamiento completo en tres de los siete casos y aplanamiento altamente significativo ($\geq 90\%$) en el resto. El único efecto secundario reportado fue hiperpigmentación en dos casos, con un seguimiento entre cinco meses y tres años. Resultados similares obtuvieron Bodokh y Brun²⁷ en el tratamiento de 31 casos de queloides. Ambos trabajos demostraron que la bleomicina intralesional es un excelente tratamiento para queloides y debería ser considerada de primera línea en el tratamiento.

Bleomicina y hemangiomas

Los hemangiomas son los tumores más comunes de partes blandas en niños, con una incidencia de aproximadamente de 5 a 10% en un niño de un año de edad. A pesar de la frecuencia de estos tumores, su patogénesis no está completamente clara y su manejo continúa siendo tema de controversia. Actualmente existen diversos esquemas terapéuticos que incluyen corticoides sistémicos, interferón alfa subcutáneo, cirugía con láser, crioterapia, entre otros. Entre estos tratamientos se ha utilizado bleomicina intralesional con buenos resultados.

A principios de los años noventa, Zheng²⁸ publicó el tratamiento de 210 niños con lesiones vasculares usando bleomicina A5, con más de 90% de éxito en niños con hemangiomas y 44% en pacientes con *nevus flammeus*. Resultados similares obtuvieron Sarihan *et al.*²⁹ en el tratamiento de

los hemangiomas complicados. Kullendorff³⁰ trató cinco niños de edades entre 5 y 19 años que tenían hemangiomas extensos e inoperables utilizando inyecciones intralesionales de 2 mg de bleomicina administrados como una solución de 0.4 mg/ml, por seis a diez veces con intervalos de cuatro a diez semanas. En todos los casos hubo remisión completa del dolor y una reducción parcial del volumen y no reportó complicaciones ni efectos secundarios.

Estas evidencias sugieren que la bleomicina juega algún rol en el tratamiento de los hemangiomas en niños, particularmente en los hemangiomas muy extensos y en aquéllos complicados en niños mayores.

Bleomicina e higroma quístico

Las malformaciones linfáticas son malformaciones localizadas o difusas de los vasos linfáticos. Los quistes linfáticos solitarios, linfangioma macroquístico o higroma quístico es más común en el cuello, en la axila o en la ingle, y frecuentemente se comunica con estructuras linfáticas adyacentes. Generalmente, la terapia de primera línea es la resección quirúrgica, la cual se asocia frecuentemente con recidiva.

En 1995, Orford *et al.*³¹ publicaron el uso de inyecciones de bleomicina intralesional como una terapia esclerosante para los higromas quísticos. Trataron a 16 pacientes y obtuvieron una resolución clínica completa en 44% de los casos, más de 50% de respuesta en 44% de los pacientes y una respuesta pobre o nula en 12%. Seis pacientes presentaron efectos secundarios transitorios (fiebre, vómitos, celulitis y decoloración de la piel) y no fueron reportados efectos colaterales más graves.

A pesar de que el número de pacientes reportados es escaso, los resultados obtenidos sugieren que la bleomicina intralesional puede ser un tratamiento efectivo que evitaría un daño inadvertido de los nervios y las cicatrices que deja la cirugía tradicional de esta malformación linfática. Se requieren más estudios para fundamentar adecuadamente esta opción terapéutica.

Efectos secundarios de la inyección intralesional

Como hemos visto, en general la principal inconveniencia del uso intralesional de la bleomicina es el dolor asociado; sin embargo, esporádicamente se han reportado otras complicaciones tardías, como casos de fenómeno de Raynaud, linfangitis, onicodistrofia, onicolisis parcial y total,³² melanoniquia e hiperpigmentación flagelada.³³

En las terapias sistémicas para el cáncer se sabe que la bleomicina es capaz de inducir cambios esclerodermifor-

mes asociados al fenómeno de Raynaud que son dosis-dependientes,³⁴ produciendo algunas veces gangrena del segmento comprometido. El fenómeno de Raynaud aislado se ha descrito en pacientes con y sin historia previa de enfermedad vasomotora. La alteración puede ser temporal o persistente y ocurre en el dedo inyectado.

Gregg³⁵ publicó la aparición del fenómeno de Raynaud tres días después de una inyección en las verrugas de dos orjejos; y Epstein,³⁶ quien últimamente ha modificado su técnica debido al Raynaud persistente, reportó el mismo fenómeno inyectando cantidades mínimas de solución en verrugas (0.01 a 0.02 ml en cada lesión), y postula que el fenómeno es independiente de la dosis y del método de inyección usado.

Recientemente, Vanhooteghem *et al.*³⁷ publicaron un caso de fenómeno de Raynaud del primer orjejo, secundario a una inyección de una verruga plantar ubicada en el arco anterior del pie; a pesar de que la patogenia no está clara, estos autores postularon que mínimas cantidades de medicamento llegan al espacio intravascular y causan un daño endotelial que se manifiesta como vasoespasmo, secundario a la liberación de citoquinas cuando la lesión se expone al frío. Considerando estos hechos, los pacientes con historia de Raynaud, enfermedad vascular o enfermedad del mesénquima no son buenos candidatos para el tratamiento con bleomicina intralesional.

Otras complicaciones descritas para la bleomicina son las infecciones bacterianas. Allen y Fosko³⁸ reportaron un caso que desarrolló una celulitis con linfangitis bacteriana muy sintomática dos días después de ser inyectado; el episodio fue manejado exitosamente con amoxicilina-ácido clavulánico, y recomendaron el lavado con clorhexidina o povidona yodada como antisépticos antes del procedimiento.

Conclusiones

La aplicación intralesional de bleomicina ha demostrado ser segura y poco tóxica en numerosas enfermedades cutáneas por su acción selectiva en las células epiteliales escamosas, garantizando una acción curativa y paliativa. A pesar de ello, la mayoría de los resultados expuestos fueron obtenidos sólo de casos clínicos publicados o de pequeñas series de casos, por lo que, para obtener una orientación terapéutica segura, probablemente será necesario realizar investigaciones con un mayor número de pacientes y siempre comparando con grupos de control.

No es difícil entrenarse en esta técnica, pero —como ocurre con el manejo de todos los agentes tóxicos— el en-

trenamiento tiene que ser muy cuidadoso, con protección ocular y de las manos. Además, no puede descuidarse un posible embarazo en mujeres en edad fértil, ya que los niveles plasmáticos detectados postinyección intralesional pueden ser potencialmente teratogénicos.

REFERENCIAS

1. Umezawa H, Maeda K, Takeuchi T, Ishizuke M. *New antibiotics, bleomycin A and B*. J Antibiot A 1966; 19: 200-209
2. Templeton S, Solomon A, Swerlick R. *Intradermal bleomycin injections into Normal Human Skin*. Arch Dermatol 1994; 130: 577-583
3. Chabner B, Allegra C, Curt G, Calabresi P. "Antineoplastic agents". In: *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 9th edition, McGraw Hill, New York, 1996
4. Clayman G, Dreiling L. *Injectable modalities as local and regional strategies for head and neck cancer*. Hematol Oncol Clin North Am 1999; 13 (4): 787-810
5. James MP, Collier PM, Aherne W, Hardcastle A, Lovegrove S. *Histologic, pharmacologic, and immunocytochemical effects to injection of bleomycin into viral warts*. J Am Acad Dermatol 1993; 28: 933-937
6. Warner D, Flowers F. *Plasma levels of bleomycin after intralesional injection*. J Am Acad Dermatol 1994; 29: 812
7. Manz LA, Pelachyk JM. *Bleomycin-lidocaine mixture reduces pain of intralesional injection in the treatment of recalcitrant verrucae*. J Am Acad Dermatol 1991; 25: 524-526
8. Sollito RJ, Napoli RC, Gazivoda PL, Hart TJ. *A perspective study using bleomycin sulfate in the treatment of plantar verrucae*. J Foot Surg 1989; 28: 141-144
9. Hayes ME, O'Keefe EJ. *Reduced dose of bleomycin in the treatment of recalcitrant warts*. J Am Acad Dermatol 1986; 15: 1002-1006
10. Habif JA. "Warts". In: Habif JA, *Clinical Dermatology*, 3th ed. Mosby-Yearbook Inc, New York, 1996, 326-334
11. Munn SE, Higgins E, Marshall M, Clement M. *A new method of intralesional bleomycin therapy in the treatment of recalcitrant warts*. Br J Dermatol 1996; 135: 969-971
12. Tsuji T. *Bleomycin iontophoretic therapy for verrucous carcinoma*. Arch Dermatol 1991; 127: 973-975
13. Heller R, Jaroszeski M, Reintgen D, Puleo C, DeConti R, Gilbert R,

- Glass L. *Treatment of cutaneous and subcutaneous tumors with electrochemotherapy using intralesional bleomycin*. *Cancer* 1998; 83: 148-157
14. Rodríguez-Cuevas S, Barroso-Bravo S, Almarza-Estrada J, Cristóbal-Martínez L, González-Rodríguez E. *Electrochemotherapy in primary and metastatic skin tumors: phase II trial using intralesional bleomycin*. *Arch Med Res* 2001; 32: 273-276
 15. Glass F, Pepine M, Fenske N, Jaroszeski M, Reintgen D, Heller R. *Bleomycin-mediated electrochemotherapy of metastatic melanoma*. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1353-1357
 16. Ota M, Kawashima M, Mitsuishi T. *Multiple Bowen's disease of the fingers*. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 275-277
 17. Silverman S Jr, Gorski M, Lozada F. *Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow up study of 257 patients*. *Cancer* 1984; 53: 563-568
 18. Chu FWK, Silverman S Jr, Dedo HH. *CO2 laser treatment of oral leukoplakia*. *Laryngoscope* 1988; 98: 125-130
 19. Wong F, Epstein J, Millner A. *Treatment of oral leukoplakia with topical bleomycin*. *Cancer* 1989; 64: 361-365
 20. Epstein J, Gorski M, Wong F, Millner A. *Topical bleomycin for the treatment of dysplastic oral leukoplakia*. *Cancer* 1998; 83: 629-634
 21. Gascon P, Schwartz R. *Kaposi's sarcoma*. *Dermatol Clin* 2000, 18 (1): 169-174
 22. O'Connor P, Scadden D. *Aids Oncology*. *Infect Dis Clin North Am* 2000, 14 (4): 945-965
 23. Poignonec S et al. *Intralesional bleomycin for acquired immunodeficiency syndrome-associated cutaneous Kaposi's sarcoma*. *Arch Dermatol* 1995; 131: 228
 24. Boudreaux AA, Smith LL, Cosby CD et al. *Intralesional vinblastine for cutaneous Kaposi's sarcoma associated with acquired immunodeficiency syndrome*. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 61-65
 25. Shaffer J, Taylor S, Cook-Bolden F. *Keloid scars: A review with a critical look at therapeutic options*. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: S63-97
 26. España A, Solano T, Quintanilla E. *Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple needle punctures*. *Dermatol Surg* 2001; 27 (1): 23-27
 27. Bodock I, Brun P. *Treatment of keloid with intralesional bleomycin*. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123 (12): 791-794
 28. Zheng QT. *Local injection of Bleomycin A 5 in children with hemangiomas. Analysis of 210 cases*. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1991; 29 (5): 290-291
 29. Sarihan H, Mocan H, Yildiz K, Abes M, Akyazici R. *A new treatment with bleomycin for complicated cutaneous hemangioma in children*. *Eur J Pediatr Surg* 1997; 7 (3): 158-162
 30. Kullendorff CM. *Efficacy of bleomycin treatment for symptomatic hemangiomas in children*. *Pediatr Surg Int* 1997; 12 (7): 526-528
 31. Orford J, Barker A, Thonell S, King P, Murphy J. *Bleomycin therapy for cystic hygroma*. *J Pediatr Surg* 1995; 30 (9): 1282-1287
 32. Miller RA. *Nail dystrophy following intralesional injections of bleomycin for a periungual wart*. *Arch Dermatol* 1984; 120: 963-964
 33. Abess A, Keel D, Graham B. *Flagellate hyperpigmentation following intralesional bleomycin treatment of verruca plantaris*. *Arch Dermatol* 2003; 139: 337-339
 34. 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
 35. Gregg LJ. *Intralesional bleomycin and Raynaud's phenomenon*. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 279-280
 36. Epstein E. *Intralesional bleomycin and Raynaud's phenomenon*. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 786-786
 37. Vanhootenghem O, Richert B, de la Brassinne M. *Raynaud phenomenon after treatment verruca vulgaris of the sole with intralesional injection of bleomycin*. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 249-251
 38. Allen A, Fosko S. *Lymphangitis as a complication of intralesional bleomycin therapy*. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 295-297

REUNIONES PRÓXIMAS 2005

XVII Congreso Brasileño de Cirugía Dermatológica 23-26 de junio Manaus, Brasil

Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatológica
www.sbcd.org.br
sbdc@sbcd.org.br
Secretaría: In Time Promoções e Eventos Ltda.
Tel./fax: (11) 4787-6611 / 4787-6603
manaus2005@sbcd.org.br

Fecha límite para envío del resumen: 29 de abril



4th IACD World Congress July 3-5 Paris, France

International Association of Cosmetic Dermatology
Informes: www.iacd-paris2005.com



III Reunión Micológica Nacional 13-15 de octubre Acapulco, Guerrero, México

Asociación Guerrerense de Micología Médica, AC.
Asociación Mexicana de Micología Médica.
Información: www.micologia2005acapulco.com.mx



IV Congreso Latinoamericano de Dermatología Pediátrica Buenos Aires, Argentina, 2006

Informes: Sldp_2006@fibertel.com.ar
Tel.: 5411 155 410 3278 y 5411 154 445 0212