

# Comparación de la efectividad entre la aplicación de aceponato de metilprednisolona 0.1% y dipropionato de betametasona 0.05% en niños con prepucio no retráctil

Sergio Ceballos-González,<sup>a</sup> César Torres-Cantero<sup>b</sup>  
Benjamín Trujillo-Hernández,<sup>c\*</sup> Jesús Muñoz,<sup>d</sup> Miguel Huerta,<sup>d</sup>  
Xochitl Trujillo,<sup>d</sup> Clemente Vásquez<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Urología y <sup>c</sup>Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital General de Zona y Medicina Familiar No.1, IMSS, Colima, Colima, México y <sup>b</sup>Facultad de Medicina y <sup>d</sup>Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Colima, Colima, México

Recibido en su versión modificada: 19 de julio de 2005

Aceptado: 4 de noviembre de 2005

## RESUMEN

**Objetivo:** Comparar el porcentaje de mejoría clínica entre aceponato de metilprednisolona versus dipropionato de betametasona tópicos, en niños con prepucio no retráctil.

**Material y métodos:** De agosto del 2001 a noviembre de 2002 se realizó un estudio clínico, doble ciego y controlado en 34 niños con diagnóstico de prepucio no retráctil. Los niños fueron asignados al azar en los siguientes grupos de tratamiento tópico: grupo A; aceponato de metilprednisolona 0.1% y grupo B; dipropionato de betametasona a 0.05%.

**Resultados:** De los 34 pacientes analizados se obtuvo mejoría en 88.2% (n = 15) del grupo A y 76.4% (n = 13) del grupo B, sin embargo, no hubo diferencia significativa en la comparación de porcentajes entre los dos grupos estudiados ( $\chi^2 = 0.2$ ; p = 0.6).

**Conclusiones:** El porcentaje de mejoría clínica entre los dos tratamientos de esteroides tópicos fue semejante.

## Palabras clave:

Aceponato de metilprednisolona, dipropionato de betametasona, niños, prepucio no retráctil

## SUMMARY

**Objective:** To compare clinical improvement between treatment with metilprednisolone aceponate vs. betamethasone dipropionate among children with nonretractable prepuce.

**Material and methods:** Between August 2001 and November 2002, we carried out a double blind and controlled clinical trial in 34 children with a diagnosis of nonretractable prepuce. Children were randomly assigned to one of the following groups and topical treatment was administered: Group A; metilprednisolone aceponate 0.1% and Group B; betamethasone dipropionate 0.05%.

**Results:** Improvement was noted in 88.2% of our sample studied; (n=15) children from group A and 76.4% (n=13) children from group B; however, we did not observe a significant difference when comparing percentages between the two groups ( $\chi^2 = 0.2$ ; p = 0.6).

**Conclusions:** The percentage of clinical improvement was similar between the two groups of topical steroid treatment administered.

## Key words:

Metilprednisolone aceponate, betamethasone dipropionate, children, nonretractable prepuce

## Introducción

La circuncisión es la intervención quirúrgica urológica más antigua y utilizada en el mundo.<sup>1</sup> En países como Australia, Canadá, EUA y Reino Unido, la frecuencia de hombres circuncidados es de 6 a 80 %.<sup>2,3</sup> Sin embargo, la tasa de

circuncisión ha disminuido en la última década. Estudios previos han demostrado que una adecuada higiene peneana ofrece todas las ventajas de una circuncisión de rutina sin los riesgos asociados como hemorragia, infección, retención urinaria, meatitis, estenosis meatal, fístulas uretrales, amputación de una porción del glande y necrosis peneana.<sup>4,7</sup>

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Benjamín Trujillo-Hernández, Calle Gorrión No. 14, Col. Lomas Verdes, Colima, Colima, C. P. 28017, Tel. 01 (312) 3132 34521, Fax: 01 (312) 31 41919. Correo electrónico: trujillobenjamin@hotmail.com.

Como resultado de lo anterior y a excepción de influencias religiosas, la circuncisión actualmente está indicada en niños con patologías como parafimosis, balanitis recurrente y balanitis xerótica obliterans.<sup>8</sup> En este sentido, en los últimos años el tratamiento médico como método alternativo para la corrección del prepucio no retráctil se ha incrementado. Dentro del tratamiento médico se ha utilizado la aplicación cutánea de antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos.<sup>9,10</sup> Sin embargo, el tratamiento más difundido y con mayores tasas de éxito es con esteroideos tópicos. En forma global, con estos la tasa de éxito en el manejo del prepucio no retráctil es de 67 a 95% y en ninguno de los casos estudiados se informaron efectos secundarios locales o sistémicos.<sup>2,9,11-13</sup>

Muchos de los estudios previos presentan errores metodológicos tales como carencia de criterio uniforme en la definición de fimosis, en la homogeneidad de las muestras, aleatorización, cegamiento y grupo comparativo. En este sentido, Dewan y cols.,<sup>14</sup> propusieron realizar estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con diferentes esteroideos para evaluar su efectividad. El presente estudio clínico pretende comparar el porcentaje de mejoría clínica entre aceponato de metilprednisolona versus dipropionato de betametasona tópicos en niños con prepucio no retráctil.

## Material y métodos

De agosto del 2001 a noviembre del 2002 se realizó un estudio clínico, doble ciego y controlado. De los servicios de pediatría, cirugía general y urología del Hospital General de Zona y Medicina Familiar No. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social de Colima, Colima, se seleccionaron a niños de 3 a 14 años de edad con diagnóstico de prepucio no retráctil. Se excluyeron pacientes portadores de balanitis xerótica obliterans, parafimosis, hipospadias, así como aquellos con antecedentes de reacciones de sensibilidad medicamentosa y/o con infección local o sistémica.

A todos los padres de los niños se les informó ampliamente del estudio y se les solicitó firma del consentimiento informado. El proyecto fue aprobado por el comité local de investigación de acuerdo a las normas éticas de la declaración de Helsinki. Para determinar la retractilidad del prepucio se utilizó la clasificación de Kayaba y cols.,<sup>15</sup> misma que subdivide la retractilidad en 5 tipos:

- I. Prepucio no retráctil en absoluto
- II. Exposición del meato uretral externo
- III. Exposición del glande a la mitad del surco de la corona
- IV. Exposición del glande encima de la corona
- V. Es la exposición fácil y completa del glande.

Para este estudio seleccionamos niños con retractilidad tipos I y II. La asignación a los grupos de tratamiento fue a través de un muestreo aleatorio simple y realizada por un médico ajeno a la investigación.

Cabe señalar que debido a las características farmacológicas de los medicamentos, el Aceponato de metilprednisolona se aplicó una vez al día, mientras que el Dipropionato de betametasona dos veces al día. La aplicación tópica fue dos veces al día en los dos grupos y de la siguiente manera, grupo A:

aceponato de metilprednisolona crema (0.1%) una vez al día más placebo (cold cream) y grupo B; crema de dipropionato de betametasona (0.05%) dos veces al día.

La aplicación tópica fue con una delgada capa de crema por fuera del prepucio desde el margen distal a la corona glandular. A partir del día 14 de tratamiento se inició la retracción diaria del prepucio en forma gentil, gradual y sin forzar el prepucio para evitar dolor. Con la finalidad de determinar la adicción o el apego y correcta aplicación del tratamiento farmacológico, el paciente y su familiar fueron citados a las dos semanas para verificar que la técnica utilizada en la aplicación fuera la correcta, además se corroboró que el medicamento se hubiera aplicado en la cantidad correcta. La evaluación final se realizó al mes de tratamiento. Se consideraron resultados satisfactorios o tratamiento exitoso cuando se alcanzó un grado normal de retractilidad, así como abrir el prepucio suave sin ninguna obstrucción a la micción (tipo V de Kayaba). A los pacientes que no respondieron al tratamiento se les propuso un mes más de tratamiento esteroideo o circuncisión. Las variables analizadas fueron: dificultad para dirigir el chorro miccional, la formación de globo miccional y antecedentes de infecciones locales, así como potenciales efectos dérmicos por esteroideos como estrías, telangiectasias y acné esteroideo.

*Análisis estadístico:* Se utilizaron porcentajes, promedios y desviación estándar. La comparación para variables cuantitativas y cualitativas entre los dos grupos fue con las pruebas t de Student o U de Man-Whitney y  $\chi^2$  o exacta de Fisher respectivamente. Por último se determinó el aumento absoluto de beneficio (AAB), aumento relativo de beneficio (ARB), riesgo relativo (RR), razón de momios (OR) y número necesario de pacientes a tratar (NNT). En todas las pruebas estadísticas se utilizó un intervalo de confianza (IC) de 95% y se consideró significancia estadística cuando  $p < 0.05$ .

## Resultados

Se incluyeron 34 niños (17 grupo A y 17 grupo B). Los promedios de edad fueron de  $5.6 \pm 3.0$  y  $6.8 \pm 2.9$  años para los grupos A y B respectivamente. En el cuadro I se presentan las características clínicas epidemiológicas de los niños que ingresaron al estudio, en donde se observa que el síntoma principal por el que acudieron a tratamiento fue la dificultad para dirigir el chorro miccional y el porcentaje de infecciones urinarias previas que fue mayor en los niños del grupo A en comparación con el grupo B. Debido al proceso de muestreo aleatorio, los porcentajes de niños con retractilidad en grado I y II asignados a los grupos A y B fueron de 82.3% (n = 14), 17.7% (n = 3) versus 52.9% (n = 9) y 47.1% (n = 8), respectivamente; sin embargo, no hubo diferencia significativa en la comparación de porcentajes entre los grupos (Cuadro I).

En relación a la mejoría de la retractilidad del prepucio, 88.2% (n = 15) del grupo A y 76.4% (n = 13) del grupo B presentaron respuesta satisfactoria o éxito al tratamiento, sin embargo, no hubo diferencia significativa en la comparación de porcentajes entre los dos grupos estudiados ( $\chi^2 = 0.2$ ;  $p = 0.6$ ). En uno y otro grupos se presentaron 4 (11.7%) complicaciones postratamiento, sin embargo, no hubo diferencia significativa entre los grupos; 2 telangiectasias (1 por grupo) y 2 con acné

esteroideo (1 por grupo). De los 6 pacientes en que falló el tratamiento, sólo a uno (un paciente de 12 años) se le aplicó nuevamente el tratamiento por un mes más, sin embargo, no se obtuvo mejoría clínica por lo que se le realizó circuncisión. El resto de los pacientes (n = 5) que no mejoraron progresaron de Kayaba I a II (n = 3) y el resto (n = 2) se mantuvo en Kayaba II; estos pacientes aunque no presentaron complicaciones durante el tratamiento, los familiares simplemente no aceptaron por el momento ningún tipo de tratamiento (médico o quirúrgico). Por último se determinó el efecto del aceponato de metilprednisolona *versus* dipropionato de betametasona con relación en la mejoría de la retractibilidad o éxito con los siguientes resultados: el AAB fue de 11.8%, RR 1.15 (0.8-1.5), ARB 15.4%, OR 2.3 (IC 0.3-14.7), NNT ≈ 8 (IC -3 a 7).

## Discusión

Ya sea por indicación médica, medida "profiláctica" o bien por motivos religiosos, la circuncisión es el tratamiento quirúrgico más utilizado en los neonatos.<sup>3</sup> Aunque la frecuencia de la circuncisión es desconocida y varía de acuerdo a la localización geográfica, filiación religiosa y hasta por nivel económico, se estima que en países como Estados Unidos más de un millón de neonatos son circuncidados cada año.<sup>2</sup> Por otra parte, la práctica de la circuncisión ha sido fuertemente cuestionada, por lo que en tiempos recientes se ha optado por el uso de medicamentos tópicos como antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos y los esteroides.<sup>9,10</sup> Como se sabe, dentro de los efectos de los esteroides destaca su acción sobre el metabolismo del ácido araquidónico y la formación de interleucina 1, con el consecuente efecto antiinflamatorio e inmunosupresor.<sup>16</sup> Los corticosteroides no sólo inhiben el fenómeno temprano del proceso inflamatorio (edema, depósito de fibrina, dilatación capilar, migración de leucocitos y actividad fagocítica) sino también sus manifestaciones tardías (proliferación de capilares y fibroblastos, depleción de colágeno y cicatrización).<sup>16,17</sup> En la epidermis, los esteroides tienen efectos antiproliferativos que provocan adelgazamiento

**Cuadro I. Características clínico epidemiológicas de los niños con prepucio no retráctil que fueron tratados con metilprednisolona (grupo A) o betametasona (grupo B) tópicos**

Variable	Grupo A	Grupo B	<i>p</i>
Edad en años	5.6 ± 3.0	6.8 ± 2.9	0.2***
Retractibilidad			
Grado I	14 (82.3%)	9 (52.9%)	0.2*
Grado II	3 (17.7%)	8 (47.1%)	0.8**
Infecciones recurrentes	11 (64.7%)	3 (17.6%)	0.005*
Dolor a la micción	3 (17.6%)	4 (23.5%)	0.5**
Dificultad en dirigir el chorro miccional	13 (76.4%)	9 (52.9%)	0.5*
Formación de globo vesical a la micción	6 (35.2%)	4 (23.5%)	0.4*

*p* = Significancia estadística

\* Chi cuadrada;

\*\* Chi cuadrada con corrección de Yates

\*\*\* *t* de Student.

to de la misma por la supresión virtual del estrato córneo.<sup>16-18</sup> Estas acciones de los esteroides sirvieron para que hace más de 10 años se iniciara la utilización de éstos en el tratamiento médico de la fimosis.<sup>11,12</sup> A partir de entonces se han realizado diversos estudios para evaluar la eficacia de los distintos tipos de esteroides en el tratamiento de la fimosis.<sup>13,19</sup> Hasta la actualidad se han evaluado diversos tipos de esteroides tópicos para el tratamiento de la fimosis. Por ejemplo, Kikiros y cols.,<sup>2</sup> en un estudio realizado en 42 niños informaron mejoría de 78% con betametasona a 0.05 y 86% para la hidrocortisona. Wright y col.,<sup>20</sup> obtuvieron con betametasona a 0.05% un porcentaje de eficacia de 80%, mientras que otros investigadores obtuvieron porcentajes de mejoría de 80 a 90% con el mismo fármaco.<sup>2,19</sup> Con otros esteroides utilizados como el propionato de clobetasol a 0.05%, el porcentaje de mejoría fue 70.3%.<sup>11</sup> En nuestro estudio el porcentaje de eficacia para el prepucio no retráctil con el aceponato de metilprednisolona 0.1% o dipropionato de betametasona 0.5%, fue de 88 y 76%, respectivamente. Por otra parte, el porcentaje de complicaciones encontradas en este estudio fue de 11.7%, principalmente telangiectasias y acné.

Aunque la frecuencia de éxito con los dos tratamientos fue semejante a lo informado en estudios previos, la importancia de nuestro trabajo radica primordialmente en los diseños metodológicos y estadísticos que se utilizaron. El diseño al azar y doble ciego asegura la validez interna y externa de los resultados. Por otra parte, la determinación de riesgo absoluto de beneficio y el número de pacientes necesario a tratar son de ayuda para el médico clínico en la elección de un tratamiento. En este estudio encontramos que en los pacientes tratados con aceponato de metilprednisolona *versus* Dipropionato de betametasona, obtienen mejoría en 15.4% a favor del primero. Con estos datos el médico puede decidir en forma sencilla que tratamiento utilizar.

## Agradecimientos

Al Instituto Mexicano del Seguro Social, por haber otorgado una beca al M. en C. Sergio Ceballos González para la realización de la Maestría en Ciencias Médicas en la Universidad de Colima.

## Referencias

- Harrison RM, Lewis RW. The male reproductive tract and its fluids. En Dukelow WR, Erwin J, (Eds.) Reproduction and Development in Comparative Primate Biology, New York: Liss; 1986. p.108-109.
- Kikiros CS, Beasley SW, Woodward AA. The response of phimosis to local steroid application. *Pediatr Surg Int* 1993;8:329-332.
- Wiswell TE, Hachey WE. Urinary tract infections and the uncircumcised state: an update. *Clin. Pediatr* 1993;8:130-134.
- Frank JD. Circumcision, meatotomy and meatoplasty. In Spitz L, Coran AG, (Eds.) Rob and Smith Pediatric Surgery. London: Chapman & Hall; 1995. p. 738-742.
- Zafar F, Thompson JN, Pati J, Kelly EA, Abel PD. Sutureless circumcision. *Br J Surg* 1993;80:859.
- Gee WF, Ansell JS. Neonatal circumcision: a ten-year overview: with comparison of Gomco clamp and Plastibell device. *Pediatrics* 1976;58:824-827.
- Kaplan GW. Complications of circumcision. *Urol Clin North Am.* 1983;10:543-549
- Metcalf TJ, Osborn LM, Mariani EM. Circumcision: a study of current practices. *Clin Pediatr* 1983;22:575-579.
- Atilla MK, Dundaroz R, Odabas O, Ozturk H, Akin R, Gokcay E. A nonsurgical approach to the treatment of phimosis: local nonsteroidal anti-inflammatory ointment application. *J Urol* 1997;158:196-197.

10. **Yanagisawa N, Baba K, Yamagoe M, Iwamoto T.** Conservative treatment of childhood phimosis with topical conjugated equine estrogen ointment. *Int J Urol* 2000;7:1-3.
11. **Jorgensen ET, Svensson A.** The treatment of phimosis in boys, with a potent topical steroid (clobetasol propionate 0.05%) cream. *Acta Derm Venereol* 1993; 73:55-56.
12. **Weiss GN.** Prophylactic neonatal surgery and infectious diseases. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:727-734.
13. **Orsola A, Caffaratti J, Garat JM.** Conservative treatment of phimosis in children using a topical steroid. *Urology* 2000;56(2):307-310.
14. **Dewan PA, Tieu HC, Chieng BS.** Phimosis: is circumcision necessary? *J Paediatr Child Health* 1996;32:285-289.
15. **Kayaba H, Tamura H, Kitajima S, Fujiwara Y, Kato T, Kato T.** Analysis of shape and retractibility of the prepuce in 603 Japanese boys. *J Urol* 1996;156:1813-1815
16. **Kragballe K.** Topical corticosteroids: mechanism of action. *Acta Derm Venereol* 1989;69:7-10.
17. **Haynes RC.** Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs: inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormone. In Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. editores .Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. New York 1992; Mc Graw Hill. p. 1443.
18. **Ponec M, De Kloet ER, Kempenaar JA.** Corticoids and human skin fibroblasts: intracellular specific binding in relation to growth inhibition. *J Invest Dermatol* 1980; 75: 293-296.
19. **Golubovic Z, Milanovic D, Vukadinovic V, Rakic I, Perovic S.** The conservative treatment of phimosis in boys. *Br J Urol* 1996; 78: 786-788.
20. **Wright JE.** The treatment of childhood phimosis with topical steroid. *Aus N Z J Surg* 1994; 64: 327-328.