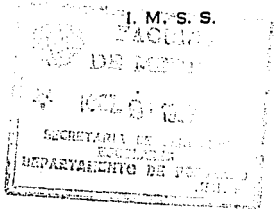


11217 38
2<

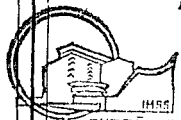
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL "LUIS CASTELAZO AYALA"



ESTUDIO NO CONTROLADO PARA VALORAR LA EFECTIVIDAD DEL INTERFERON ALFA 2b EN EL TRATAMIENTO DEL CONDILOMA ACUMINADO



ENSEÑANZA
HGO. "LUIS CASTELAZO AYALA"
I. M. S. S.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DR. MANUEL DIAZ PACHECO



COORDINADOR: DR. JOSE LUIS GONZALEZ SANCHEZ

MEXICO, D. F.
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

[Handwritten signature]
1993



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 GENERAL

<u>TOPICO</u>	<u>PAGINA</u>
INTRODUCCION	1
OBJETIVO	2
MATERIAL Y METODOS	2
RESULTADOS	5
DISCUSION	7
CONCLUSIONES	8
BIBLIOGRAFIA	9

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

<u>TABLA/FIGURA</u>	<u>TOPICO</u>
FIGURA 1	SINTOMAS EN 9 PACIENTES
TABLA 1	CRITERIOS DE EFECTIVIDAD
TABLA 2	DIMENSION DE LAS LESIONES
FIGURA 2	EVALUACION DE LA EFECTIVIDAD
FIGURA 3	EFFECTOS COLATERALES
TABLA 3	CONTROL DE LABORATORIO

INTRODUCCION

La incidencia real en población abierta de las verrugas genitales se desconoce, lo que es evidente es la frecuencia, cada vez mayor, con que se observa el problema.^{1,2} La presencia de condiloma acuminado solo es una de las manifestaciones de la infección por virus del papiloma humano, siendo la más evidente.

La inmunidad de tipo celular, más que la de tipo humoral, es importante en el control por el organismo de la infección por VPH. Quizá tenga importancia el hecho de que, a diferencia de otros virus, el VPH no tiene fase de viremia y sólo se replica en las células epiteliales.^{3,4} Estos últimos aspectos adquieren relevancia pues funcionan como un mecanismo que protege al virus de ser alcanzado por los medios efectores de la respuesta inmune, sin embargo, la presencia de anticuerpos contra VPH en sangre de pacientes con lesiones condilomatosas sugiere que de alguna manera los antígenos del VPH son presentados a las células implicadas en la respuesta inmune.⁴

Las primeras líneas de defensa contra la invasión por VPH en el epitelio vulvar son, probablemente, el interferon y la IgA secretora. El interferon liberado por las células infectadas se une a receptores de células vecinas induciendo la producción de proteínas antivirales las cuales son activadas si el virus entra en dichas células.⁵ Estas proteínas funcionan probablemente mediante la inhibición de la síntesis de proteínas virales o de los ácidos nucleicos del VPH, restringiendo la diseminación de la infección viral. Por otro lado el interferon es un potente inhibidor del crecimiento celular y es un

inmunomodulador. La suma de estos efectos son la base racional del tratamiento con interferon de la infección genital por VPH.¹⁰

Puesto que la aplicación parenteral del interferon se relaciona más con efectos colaterales importantes, la aplicación intralesional parece ser más conveniente cuando se elige esta modalidad de tratamiento.^{11,12} Los esquemas analizados en diversos estudios encontrados en la literatura, sugieren que es mejor la aplicación repetida del interferón en los sitios de lesión en comparación a la inyección única del mismo. Con el esquema de inyección tres veces por semana por 3 semanas se logra una regresión del tamaño de las lesiones de hasta un 70.9% en promedio.^{13,14} Los efectos colaterales del interferón $\alpha 2b$ utilizado intralesionalmente consisten en fiebre, escalofríos, mialgias, cefalalgia, fatiga y leucopenia, pero según los reportes de la literatura suelen ser síntomas leves y que no interfieren con las actividades diarias del paciente en la mayor parte de los casos.^{15,16,17}

OBJETIVO

El objetivo de este estudio es determinar la seguridad y efectividad del interferón $\alpha 2b$ inyectado intralesionalmente en el tratamiento del condiloma acuminado.

MATERIAL Y METODOS

Entre los meses de julio a octubre de 1992, se seleccionaron para el estudio en la clínica de colposcopia del Hospital "Luis Castelazo Ayala" a las pacientes que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión:

> Mujeres entre los 16 y los 65 años de edad con buena salud general confirmada por historia clínica, examen físico y exámenes de laboratorio.

> Pacientes con diagnóstico histológico de condiloma acuminado vulvar o perianal.

> Si la paciente estaba en posibilidad de embarazarse debería utilizar un método anticonceptivo adecuado.

> Las pacientes debían tener la capacidad de entender los requerimientos del estudio, de tolerar las restricciones y de regresar a las sesiones de tratamiento y de exploración.

Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión:

> Pacientes embarazadas o pacientes lactando.

> Pacientes con cualquier condición médica subyacente (p. eja. diabetes) sin control adecuado.

> Pacientes con una infección diferente activa.

> Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del fármaco a estudiar.

> Pacientes que hubieran recibido tratamiento local o sistémico para la condilomatosis dentro de las dos semanas previas al estudio.

> Pacientes que recibieran algún tratamiento del que se tiene conocimiento que afecta el curso de la enfermedad o la acción del interferon $\alpha 2b$.

> Pacientes que hubieran sido expuestas a cualquier tratamiento sistémico inmunosupresor o citotóxico dentro de las seis semanas previas al estudio.

> Pacientes con exposición previa a cualquier interferón exógeno o inductor de interferón.

> Pacientes con historia de enfermedad cardiaca, embolismo pulmonar, tromboflebitis o asma.

> Pacientes con evidencia de disfunción hepática, renal o de médula ósea significativas, basándose en pruebas de laboratorio.

> Pacientes con lesiones condilomatosas de más de 3 cm en su diámetro mayor.

Con requisitos cumplidos se citaba a la paciente para la selección de las lesiones a tratar, con un máximo de cinco lesiones, registrando éstas en un diagrama diseñado para la captación de datos del estudio, y tomando fotografías de las lesiones cuando fue posible, según los medios disponibles en el momento.

El estudio se dividió a partir de este momento en dos fases, una de tratamiento que consistió en la aplicación de 1 millón de UI de interferón $\alpha 2b$ sobre la base de cada lesión a tratar, realizándose la aplicación tres veces por semana durante tres semanas consecutivas en los días lunes, miércoles y viernes. Después de cada sesión de tratamiento la paciente se mantenía en la sala de espera del consultorio por un periodo de 30 minutos solicitándosele que notificará sobre cualquier síntoma que hiciera sospechar una reacción aguda al medicamento. Tras este periodo se retiraba a su domicilio con el conocimiento de acudir al hospital en caso de reacciones secundarias severas. Se solicitaban los siguientes exámenes de laboratorio antes de la aplicación y una vez por semana durante las tres semanas de tratamiento: química sanguínea (glucosa, urea,

INTERFERON α_2b EN EL TRATAMIENTO DEL CONDILOMA ACUMINADO

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

NUMERO PROGRESIVO: _____ NOMBRE: _____ CEBULA: _____

EDAD: _____ CONDILOMA: VULVAR PERIANAL

ESTADO DE SALUD: ADECUADO ENFERMEDAD GENERAL: _____

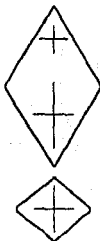
ESPECIFICAR

METODO ANTICONCEPTIVO: _____

SINTOMAS EN LOS SITIOS DE LESION: _____

LOCALIZACION DE LAS LESIONES (ANOTAR CADA LESION COMO A, B, C, D, HASTA LA E):

LESION	CM
A	
B	
C	
D	
E	



(EXCLUIR LESIONES MAYORES DE 1 CM)

VULVA

ANO

1 MILLON UI POR APLICACION EN CADA SITIO DE LESION	FECHA	DIMENSIONES					SEVERIDAD DE LOS SINTOMAS		
		A	B	C	D	E	LEVE	MODERADO	SEVERO
PRIMERA APLICACION			-						
SEGUNDA APLICACION									
TERCERA APLICACION									

REACCIONES ADVERSAS	LEVE	MODERADO	SEVERO	PELIGROSO	LABORATORIO	CONTROL 1	CONTROL 2	CONTROL 3
FIEBRE/ESCALOFRIOS					CREATININA			
MIALGIAS					BILIRRubINAS			
CEFALALGIA					TGO/TGP			
FATIGA					LEUCOCITOS			
REACCION ALERGICA					PLAQUETAS			

creatinina), biometría hemática con conteo plaquetario y fórmula blanca, transaminasa glutámico-oxaloacética y glutámico-pirúvica, examen general de orina.

La siguiente fase era de observación con un seguimiento programado de tres meses después de terminada la fase de tratamiento. Durante esta fase se registraban los cambios ocurridos en las lesiones y se registraban reacciones secundarias clínicas o de laboratorio cuando existían. Las determinaciones de laboratorio se realizaron de acuerdo al cronograma anexo.

La evaluación de la eficacia se realizó con los criterios enlistados en la tabla 1.

Las reacciones adversas se evaluaron como leves, moderadas, severas o peligrosas a juicio del examinador, registrándose en cada visita de la paciente. El clínico determinaba si la reacción era probablemente relacionada al interferón.

RESULTADOS

En el período comprendido de julio a octubre de 1992 se consideraron elegibles para el estudio 9 pacientes. Se excluyeron 5 pacientes por presentar diabetes descontrolada (n=2), una paciente que acudió enviada inicialmente por condiloma acuminado y que presentaba un carcinoma vulvar en etapa IV, otra por presentar lesiones mayores de 3 cm y una más por recibir terapia inmunosupresora por neoplasia hematológica.

El promedio de edad de las pacientes estudiadas fue de 33.7 años, con un rango de 25 a 46 años.

Todas las pacientes gozaban de buena salud general, sin enfermedades sistémicas o crónico-degenerativas. Dos referían abstinencia sexual, dos utilizaban hormonales orales, otras tres tenían oclusión tubaria bilateral y las dos restantes utilizaban el DIU.

En cuatro pacientes la localización de las lesiones fue vulvar, en una vulvar y perianal y en cuatro perianal exclusivamente. Las nueve pacientes referían sensación de cuerpo extraño en la región afectada. Dos presentaban prurito vulvar y otra prurito perianal y secreción fétida, una paciente refería sangrado escaso ocasional en el sitio de lesión, además de prurito perianal. (Figura 1)

En cuanto al número de lesiones y sus dimensiones los datos se resumen en la tabla 2.

Aunque algunas pacientes no han concluido aún su periodo de seguimiento después del tratamiento y otras aún no concluyen su fase de tratamiento, los resultados obtenidos hasta el momento se presentan en la figura 2. Cabe hacer notar que en una paciente con remisión las lesiones desaparecieron durante la segunda semana de tratamiento, en otra paciente la remisión se alcanzó durante la séptima semana de seguimiento y en otra antes de concluir la tercera semana de tratamiento. Hasta el momento éstas pacientes no han presentado recidiva. En todas las pacientes, excepto aquella que presentó remisión en la séptima semana de seguimiento, se observó reducción del tamaño de las lesiones durante la fase de tratamiento.

Los efectos colaterales observados como consecuencia del uso del interferon fueron los reportados por la literatura y su proporción se muestra en la figura 3. Una paciente notó desprendimiento fácil del

INTERFERON ALFA Y CONDILOMA ACUMINADO

Tabla 1. Evaluación de la eficacia: Criterios

- REMISION: 100% de desaparición de la lesión
- MEJORIA MARCADA: Reducción del 75% a menos del 100%
- MEJORIA MODERADA: Reducción entre 50% y 75%
- MEJORIA MINIMA: Menos de 50% de reducción
- SIN CAMBIOS en el tamaño de la lesión
- EXACERBACION con incremento en el tamaño

Tabla 2.

DIMENSION PRETRATAMIENTO DE LAS LESIONES CONDILOMATOSAS

Nº DE PACIENTE	LESION A	LESION B	LESION C	LESION D	LESION E
1 *	2 cm	—	—	—	—
2 *	4 cm	5 lesiones satélites menores de 0.5 cm			
3 *	1 cm	doce lesiones menores de 0.5 cm en conglomerado			
4 **	0.5 cm	1 cm	1 cm	1 cm	—
5 **	0.5 cm	1 cm	—	—	—
6 ***	1.5 cm	3 cm	1.5 cm	—	—
7 ***	0.2 cm	0.1 cm	0.1 cm	—	—
8 ***	3 cm	2 cm	2 cm	1 cm	—
9 ***	2.5 cm	—	—	—	—

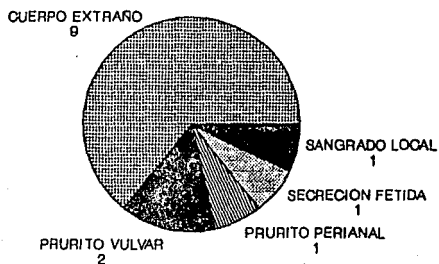
* PACIENTES CON SEGUIMIENTO COMPLETO POSTRATAMIENTO

** PACIENTES EN FASE DE SEGUIMIENTO POSTRATAMIENTO

*** PACIENTES EN FASE DE TRATAMIENTO

**SINTOMAS EN 9 PACIENTES CON CONDILOMA
ACUMINADO ANTES DE TRATAMIENTO CON INF***

Figura 1

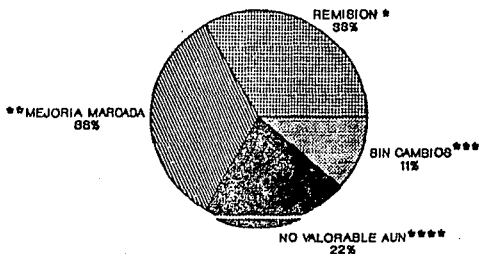


* INTERFERON ALFA 2b

INTERFERON ALFA Y CONDILOMA ACUMINADO

Resultados del tratamiento

Fig.2. EVALUACION DE LA EFECTIVIDAD



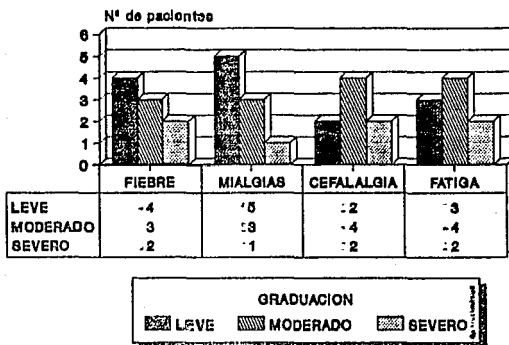
* 2 pacientes aún no concluyen el seguimiento

** las 3 pacientes aún no concluyen su seguimiento

*** se programó para exéresis local de la lesión persistente

**** aún se encuentran en fase de tratamiento

INTERFERON ALFA Y CONDILOMA ACUMINADO
Fig. 3. Efectos colaterales



INTERFERON Y CONDILOMA ACUMINADO
Tabla 3. Parámetros de control por laboratorio

PRUEBA DE LABORATORIO	PROMEDIO +/- (DS)
Creatinina	0.86 (0.12)
Bilirrubina Directa	0.20 (0.23)
Bilirrubina Indirecta	0.50 (0.81)
T G O	35.1 (17.4)
T G P	39.4 (26.0)
Leucocitos	6266 (1114.6)
Plaquetas	253666 (77074.7)
Hemoglobina	13.34 (1.26)

cabello durante la segunda semana de tratamiento, desapareciendo en la semana 4. La fiebre, las mialgias y la fatiga se presentaron en todas las pacientes y sólo una no presentó cefalalgia. Los síntomas fueron predominantemente de leves a moderados, pero en dos pacientes se consideraron como severos en base a que obligaron al reposo estricto a la paciente, pero ninguna requirió de vigilancia hospitalaria.

El seguimiento por laboratorio de los efectos colaterales del interferon no mostró cambios significativos en ninguna de las pruebas, excepto en dos pacientes que presentaron una discreta elevación de las transaminasas pero dentro de un rango no peligroso (TGP 86 UI/ml en una paciente y TGO 61 UI/ml y TGP 92 UI/ml en otra). (Tabla 3). Ninguna paciente presentó leucopenia, que es el dato más comúnmente reportado en la literatura en cuanto a vigilancia por laboratorio.

DISCUSION

La tasa de curación total de las lesiones reportada en la literatura varía entre un 28% y un 53% y la tasa de recurrencia del problema después de una curación total previa es de un 21%, en promedio. "1,1"

Hasta el momento, con nueve casos y tres pacientes únicamente con seguimiento completo, la tasa de remisión es del 33%, con mejoría significativa en otro 33% de pacientes que aún no concluyen su seguimiento y un 22% de pacientes que por haberse incluido recientemente aún no son valorables por encontrarse en etapas iniciales de la fase de tratamiento. Las 3 pacientes que han presentado remisión no han mostrado, en forma clínica, recurrencia

del problema. Una paciente que presentaba una lesión central de 4 cm en la horquilla vulvar posterior, rodeada por 5 lesiones de menos de 0.5 cm fue sometida a excisión local de la misma y se consideró como sin cambios a pesar de la desaparición de las lesiones satélites.

En cuanto a los efectos colaterales, todas las pacientes mostraron buena tolerancia al fármaco y aunque se presentaron en forma severa en dos pacientes, no obligaron a discontinuar el medicamento y las pacientes consideraron poder seguir con el tratamiento. Los parámetros de laboratorio no mostraron alteraciones importantes y la única modificación encontrada fue sobre las pruebas de funcionamiento hepático en dos pacientes. La leucopenia reportada como efecto colateral del interferon $\alpha 2b$ no la encontramos en ninguna paciente.

Este reporte preliminar está dentro de lo reportado en la literatura internacional en cuanto al porcentaje de remisión, dentro del tiempo analizado no se han observado recurrencias pero es prematuro hablar de que no existen en nuestro estudio. Consideramos que se trata de una modalidad terapéutica cara, efectiva en casos bien seleccionados y segura para las pacientes con presentación de efectos secundarios que son bien tolerados por la paciente toda vez que ésta comprende que no son peligrosos, que son controlables y temporales. La repercusión sistémica del uso del interferon $\alpha 2b$ es mínima, sin alterar los sistemas orgánicos más importantes en forma significativa.

CONCLUSIONES

Resulta aventurado realizar conclusiones sobre un estudio no desarrollado en su totalidad, sin embargo hasta el momento podemos

especificar que el tratamiento del condiloma acuminado con interferon $\alpha 2b$:

1. Es una modalidad terapéutica que puede resultar efectiva y segura en pacientes bien seleccionadas en base a condiciones generales de salud, tamaño, localización y número de lesiones.

2. Resulta un tratamiento caro en cualquiera de las formas que se han reportado para su empleo, lo que debe orientar a seleccionar aún más a las pacientes candidatas a este tratamiento.

3. Cuando se tiene planeada la excisión local de condilomas mayores de 3 cm porque el uso de otras técnicas puede resultar en complicaciones debido a la extensión de la superficie a tratar, el uso de interferon puede ayudar a reducir dicha área al disminuir de tamaño algunas lesiones y lograr la desaparición de otras.

4. Los efectos colaterales del interferon $\alpha 2b$ son bien tolerados por las pacientes y en los casos de manifestaciones severas se pueden controlar ambulatoriamente con tratamiento sintomático a base de analgésicos y antitérmicos del tipo de los relacionados a la aspirina.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Stone KM. Aspectos Epidemiológicos de la infección genital por papilomavirus humano. Clin Obstet Ginecol 1989; 32(1):111-115.
- 2.- González-Sánchez JL, Celis C, Rodríguez de Santiago JD, Peña-Sandoval M, Menéndez-Velásquez J. Tratamiento del virus del papiloma humano (VPH) del cérvix con criocirugía. Ginec Obstet Méx 1991; 59:164-8.

3.- Smotkin D. Virología del papilomavirus humano. Clin Obstet Ginecol 1989; 32(1):117-24.

4.- Tindie RW, Frazer IH. Immunology of anogenital human papillomavirus (HPV) infection. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1990; 30:370-5.

5.- Hatch KD. Interferon alpha-2 (INTRON-A) for human papillomavirus vaginitis and vulvitis. J Reprod Med 1988; 33(8):718-21.

6.- Vance JC, Bart BJ, Bart B, Welander CE, Smiles KA, Tanner DJ. Effectiveness of intralesional human recombinant $\alpha 2b$ interferon (INTRON-A) for treatment of patients with condyloma acuminatum. J Clin Res 1986; 34(4):993-5.

7.- Buddin DA. Interferons in the treatment of genital human papillomavirus infections. Am J Med 1988; 85(suppl 2A):159-64.

8.- Bruins PG, van den Bruie AJ, Mullinik R, Walboomers JM, Meijer DJ, Willemze R. Efficacy of subcutaneous interferon alfa 2A in the treatment of chronic condylomata acuminata resistant to treatment: correlation between HPV virus and immunity. J Invest Derm 1989; 93(4):544-5.

9.- Hatch KD. Evaluation of interferon alpha 2 (SCH-30500) in the treatment of condyloma acuminatum. J Reprod Med 1988; 31(10):979-82.

10.- Reichman RC, Bonnez W, Greisberg C, et al. Treatment of condyloma acuminatum with intralesionally administered interferons: a multicenter, placebo-controlled trial. J Clin Res 1986; 34(2):531-4.

11. Vance JC, Bart BJ, Hansen RC, et al. Intralesional recombinant alpha-2 interferon for the treatment of patients with

condyloma accuminatum or verruca plantaris. Arch Dermatol 1986; 122(2):272-7.

12.- Eron LJ, Judson P, Tucker S, et al. Interferon Therapy of condylomata acuminata. N Engl J Med 1986; 315(17):1059-64.