

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

15

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.
SERVICIO DE DERMATOLOGIA

"INTERFERON ALFA 2-b SUBCUTANEO EN EL TRATAMIENTO DE VERRUGAS GENITALES RECALCITRANTES COMO MONOTERAPIA Y EN COMBINACION CON CRIOCIRUGIA"

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
CALLE 5° CENTRALIZADO



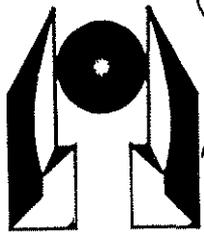
TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALIZACION EN DERMATOLOGIA

P R E S E N T A :
DRA. BERENICE GOMEZ TAGLE BOIX

DIRECCION DE ENSEÑANZA

ASESOR DE TESIS:

JEFE DEL SERVICIO: DRA GLADYS LEON DORANTES



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

MEXICO, D. F.,

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

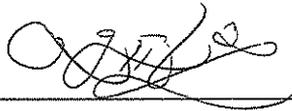
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**“INTERFERON ALFA 2-b SUBCUTANEO EN EL TRATAMIENTO DE
VERRUGAS GENITALES RECALCITANTES COMO MONOTERAPIA Y EN
COMBINACION CON CRIOCIRUGIA”**

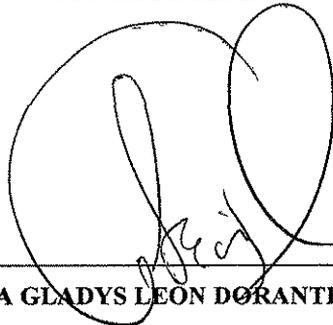
Tesis que fue supervisada, revisada y aprobada para su impresión por la Dra Gladys León
Dorantes, Titular del curso de Posgrado de Dermatología y Jefe del Servicio de
Dermatología del Hospital General de México

AUTOR



**DRA. BERENICE GOMEZ TAGLE BOIX
RESIDENTE DE DERMATOLOGIA**

TUTOR DE TESIS



**DRA GLADYS LEON DORANTES
JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA**

COLABORADORES

DRA IVONNE ARELLANO MENDOZA

Médico Auxiliar del Servicio de Dermatología

DRA SUSANA CANALIZO ALMEIDA

Médico Auxiliar del Servicio de Dermatología

AGRADECIMIENTOS

A ti Señor Jesús, por ser el guía de mis pasos, por nunca abandonarme y por amarme tanto

A mis adorables padres, por ser el más maravilloso ejemplo de amor, honestidad y empeño que pude haber tenido A ustedes les dedico todos mis logros

A Polo, Sergio, Juan Carlos y Alex, por quererme y cuidarme tanto, gracias por los incontables momentos de felicidad compartida

A mis abuelitos Nieves e Ignacio, por sus enseñanzas, su cariño y compañía porque gracias a ustedes los recuerdos de mi infancia son todavía mas gratos Donde quiera que esté abuelita, por favor sígueme acompañando

A mis tíos Chacho y Nena, por quererme como si fuera su hija

A Lolita y a Eduardo (Mochos) por hacerme sentir como una hija más, y a Pechun, por darme a la hermana que nunca tuve

A Taryn, Tania, Techy, Lety y Gaby, por su apoyo e incomparable amistad

A Octavio, Buzo, Gamish, Chup, Peñaloza e Irán, por ser mis hermanos, por haber sufrido y disfrutado conmigo la etapa de formación más hermosa de mi vida, y por compartir nuestro vicio La Medicina

A Gabriel, Rocio y Ofé (Lofé), por su apoyo, unión, lealtad y complicidad, pero sobre todo por su amistad

A Vanne y Clau, por su disposición absoluta, gracias por siempre estar ahí

A todos mis Maestros, por hacerme amar y respetar aún más la Dermatología Siempre será un orgullo decir que fui su alumna

A la Dra Gladys León, por su asesoría y su paciencia en esta tesis

A la Dra Patricia Mercado, por sus enseñanzas, sus regaños, pero sobre todo por los momentos agradables y el afecto compartido

Al Dr Enrique Peyro, por enseñarme que antes que nada está el paciente, y por compartir conmigo algo más que la dermatología

A mi Maestro Boni, por su cariño y apoyo, por nunca dejarme morir sola

A la Dra Ivonne Arellano, mil gracias por su apoyo

A la Dra Susana Canalizo, por colaborar conmigo en esta tesis, y por haber confiado en mí

Al Dr César Rivera, por haberme impulsado y permitido llegar al inicio que hoy concluyo

A los pacientes, por permitirme aprender tanto a través de ellos

Y a ti Eduardo, por ser no solo mi compañero, sino mi mejor amigo, confidente y fuente de inspiración, por no haberme dejado caer y por hacerme tan feliz. Espero compartir contigo todos los logros de mi vida. Te amo

INDICE

	Pág.
• RESUMEN	7
• MARCO TEORICO	
▪ Introducción	9
▪ Historia	9
▪ Agente etiológico	10
▪ Epidemiología	13
▪ Patogénesis	15
▪ Diagnóstico	16
▪ Tratamiento	18
▪ ESTUDIO CLINICO	
1. Justificación	22
2. Objetivo principal	22
3. Objetivo secundario	22
4. Diseño	22
5. Material y métodos	23
▪ Población y muestra	23
▪ Criterios de inclusión	23
▪ Criterios de exclusión	24
▪ Criterios de suspensión	24
▪ Variables	25
▪ Metodología	25
▪ Análisis	26
▪ RESULTADOS	27
▪ DISCUSION	30
▪ CONCLUSIONES	32
▪ BIBLIOGRAFIA	33
▪ ANEXOS Y FIGURAS	36

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

“INTERFERON ALFA 2-b SUBCUTANEO EN EL TRATAMIENTO DE VERRUGAS GENITALES RECALCITRANTES COMO MONOTERAPIA Y EN COMBINACION CON CRIOCIRUGIA”

RESUMEN

Justificación

Hoy en día, de las diversas modalidades terapéuticas para los condilomas acuminados, ninguna garantiza una curación cercana al 100% o evita las recurrencias. Así, los condilomas acuminados representan un reto terapéutico, en especial aquellos casos considerados como recalcitrantes por fallas a múltiples tratamientos.

Se ha planteado que debido al alto costo y los efectos adversos del tratamiento sistémico con interferón, el único sitio realista para su uso es precisamente en condilomas recalcitrantes y posiblemente como coadyuvante en tratamientos ablativos. En virtud de que no existen estudios comparativos ni en condilomas comunes y menos en condilomas recalcitrantes, se planteó el presente estudio.

Objetivo principal

Comparar la eficacia y seguridad de la administración subcutánea de interferón alfa 2b en combinación con criocirugía con la administración subcutánea de interferón alfa 2b solamente en el tratamiento de condilomas acuminados recalcitrantes.

Objetivo secundario

Conocer el porcentaje de recurrencias a los 6 meses de terminado el tratamiento.

Diseño: Ensayo clínico controlado, aleatorizado y abierto.

Material y métodos:

Población y muestra: Se eligieron pacientes adultos, ambulatorios que acudieron o se refirieron a la consulta externa del servicio de dermatología o bien a la clínica de vulva, que cumplieron con los criterios de selección. Considerando que el porcentaje de curación reportado por Stanley con monoterapia fue de 69%, y estimando que la terapia combinada puede aumentar el porcentaje de curación a 90%, se tiene una diferencia (δ) de 20, por tanto la muestra requiere de 57 pacientes por grupo.

Para fin de la elaboración de esta tesis, se hace un corte de muestra con 18 pacientes.

Método: Grupo I Se aplicaron 3 millones de unidades / m² de superficie corporal subcutáneos por día por 2 semanas, y luego la misma dosis 3 veces por semana (lunes, miércoles y viernes) por 4 semanas más o hasta la desaparición del 100% de las lesiones, lo que ocurrió primero Grupo II Además del esquema anterior se efectuó criocirugía concomitante, con nitrógeno líquido en procedimiento estándar cada semana hasta 6 semanas o hasta la desaparición del 100% de las lesiones

Resultados:

El estudio comprendió a 18 pacientes (n=18), 13 mujeres (72%), y 5 hombres (28%)

De los 18 pacientes, 9 (50%) correspondieron al grupo I (solo aplicación de interferón alfa 2b subcutáneo), y 9 (50%) correspondieron al grupo II

Del grupo I, 5 pacientes (55%) presentaron curación, mientras que 4 (45%), no presentaron curación aunque si se observó mejoría

Del grupo II, 8 pacientes (88%) presentaron curación, mientras que 1 (12%), no presentó curación, sólo mejoría

La significancia estadística obtenida por prueba exacta de Fisher fue de p 0.1614

Conclusiones:

No se demostró diferencia significativa al analizar la variable principal de eficacia debido al número pequeño de pacientes incluidos para fin de este estudio, por lo que habrá que hacer un análisis con la muestra total de pacientes para mejor valorar los resultados obtenidos

I. MARCO TEORICO

VERRUGAS GENITALES

INTRODUCCION

Las verrugas genitales son tumores benignos producidos por tipos diferentes del virus del papiloma humano (VPH). Los virus del papiloma humano se encuentran además, en una variedad de lesiones verrugosas, incluyendo verrugas vulgares, planas, plantares, papilomas orales y laríngeos y lesiones de epidermodisplasia verruciforme.

HISTORIA

Las verrugas genitales han sido descritas desde la antigüedad, en el antiguo Egipto hay pinturas que describen su tratamiento con el uso de cauterio, y de la Grecia clásica nos viene el nombre del griego "*Kondyloma*" = verruga.

Después en la etapa de la antigua Roma, Celso hace una diferenciación de las verrugas, y es *ficus* = verrugas genitales, *myrmecia* = verrugas plantares, y *thimion* = verruga vulgar.

En Roma ya se sospechaba su posible transmisión sexual ya que se registraba su presentación perianal. En el medioevo se creía que formaba parte de la clínica general de la sífilis. En 1903 Ciuffo demostró que las verrugas plantares producidas con extractos de verrugas genitales obedecían al mismo agente infeccioso, y en 1949 cuando Strauss reveló su carácter viral. El agente viral del condiloma acuminado se identificó con el microscopio electrónico por varios investigadores en 1968.^{1,2,3}

AGENTE ETIOLOGICO

Estructura y Comportamiento Biológico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El virus del papiloma humano (VPH), es un agente epiteliotrópico perteneciente a la familia *Papillomaviridae*

El VPH es un virus de pequeño tamaño, no envuelto, con una estructura eicosaédrica y una doble cadena de ADN circular de 7,500 – 8,000 pares de bases. La organización del genoma es la misma para los diferentes tipos de VPH, y consiste en tres regiones: la E (*early*), que codifica a las proteínas reguladoras, transformadoras y replicadoras, la región L (*late*) que codifica las proteínas estructurales de la cápside y las regiones no codificantes²⁴

El ciclo vital del VPH tiene varias fases, que se asocian a las diferentes etapas de la diferenciación de los queratinocitos. Este ciclo se inicia con la infección de la capa basal de las células epiteliales donde el virus expresa las proteínas E1 y E2, asociadas a la replicación y transcripción del ADN viral. Las proteínas E6, E7 y probablemente la E5, son las responsables de inducir la proliferación de las células basales y parabasales provocando la hiperplasia epitelial. La segunda etapa en la vida del virus, ocurre en las capas más superficiales de la epidermis, donde expresa las proteínas L1 y L2 que codifican a la cápside, y en la que se produce el ensamblaje de las partículas virales. Durante la replicación del virus se produce una interferencia con la diferenciación de las células huésped, provocando efectos citopáticos como son la acumulación de material viral formando inclusiones intracitoplasmáticas o nucleares, o bien la vacuolización perinuclear que caracteriza a las células colicíticas^{2,24}

Merece la pena destacar la función de las proteínas virales E6 y E7 implicadas en el proceso de la oncogénesis. Estas proteínas pueden tener, según el tipo de VPH, la capacidad de interactuar con proteínas celulares involucradas en la regulación del ciclo

celular. Así, la proteína E6 de los tipos de VPH considerados de alto riesgo (VPH 16,18) tiene la capacidad de interactuar con la proteína p53 cuya misión es proteger la integridad del genoma durante el ciclo celular, provocando una rápida degradación de la misma. Como consecuencia de la pérdida de la función protectora de la p53, las posibles mutaciones o errores genéticos se propagan a las células hijas que pueden evolucionar a la neoplasia. Por otra parte, la E7 de los tipos de VPH de “alto riesgo” coopera con la E6 en la inmortalización de los queratinocitos, interactuando con proteínas reguladoras del crecimiento celular.²⁴

Clasificación y Filogenia

Hasta el momento han sido descritos más de 100 tipos virales. Todos los tipos de VPH se caracterizan por ser epiteliotropos, y según el epitelio que infectan, clásicamente, se han dividido en cutaneotropos y mucosotropos (Tabla 1). Los tipos mucosos infectan preferentemente a la mucosa genital, aunque también han sido detectados en la mucosa respiratoria y digestiva, y los tipos cutáneos afectan normalmente la capa córnea. Dentro de los tipos se ha diferenciado un grupo de VPH, que afecta de forma exclusiva a pacientes con epidermodisplasia verruciforme, y dentro de los mucosotropos, un subgrupo con claro potencial oncogénico. A pesar de ello, las fronteras entre las diferentes categorías no son rígidas, y existen numerosas referencias de tipos mucosos que producen infección en la piel, y viceversa. Por ejemplo, algunos autores han detectado el VPH 16 en lesiones localizadas en los dedos de las manos. Otro ejemplo es la detección del VPH 57, inicialmente considerado como exclusivo de las mucosas, en verrugas vulgares.²⁵

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 1. Clasificación de los tipos de VPH según su tropismo y el tipo de lesión clínica producido.

	MANIFESTACIONES CLINICAS	TIPOS DE VPH
Piel	Verrugas plantares	1, 2, 4
	Verrugas vulgares	2, 4, 26, 27, 29, 57
	Verrugas planas	3, 10, 29, 49
	Lesiones benignas de epidermodisplasia verruciforme	2, 3, 10, 12, 15, 19, 36, 46, 47, 50
	Lesiones benignas y malignas de epidermodisplasia verruciforme	5, 8, 9, 10, 14, 17, 20-25, 37
Mucosa genital	Condilomas	6, 11, 42-44, 54
	Lesiones no condilomatosas y/o carcinomas <i>in situ</i>	6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 51, 52, 55-59, 61, 62, 64, 67-70
	Carcinomas	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 66, 68
Mucosa extragenital	Boca (hiperplasia epitelial focal)	13, 32
	Papilomas laríngcos	6, 11, 30
	Papilomas del seno maxilar	57
	Carcinomas	2, 6, 11, 16, 18, 30

Los tipos de VPH se diferencian por la secuencia de ácidos nucleicos homólogos. La introducción de las nuevas técnicas de biología molecular también ha conllevado un cambio en el concepto de tipo. Cuando se utilizaban técnicas de hibridación, se consideraba un nuevo tipo cuando un determinado VPH tenía menos de un 50% de reacción cruzada con el ADN de otro VPH. Si un ADN tenía más del 50% de reacciones cruzadas, pero un patrón de restricción diferente, se consideraba un subtipo.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Actualmente, la clasificación se basa de forma exclusiva en la caracterización del genoma, y se considera que es un nuevo tipo cuando la región L1 (la parte menos variable del genoma del VPH) presenta una homología menor del 90% con otros tipos conocidos de VPH ²⁶ Cuando la homología se sitúa en el rango del 90-98% indica un subtipo, y cuando la identidad es mayor del 98%, se considera que es una variante. Los tipos son designados por números y los subtipos con letras siguiendo un orden cronológico respecto a su descripción.

En los últimos años, la utilización de técnicas especiales, está incrementando de forma considerable el número de tipos nuevos de VPH. De esta manera, actualmente han sido identificados más de 130 tipos, aunque sólo unos 80 han sido completamente caracterizados ^{27 28}

EPIDEMIOLOGIA



Durante la última década la prevalencia de esta infección se ha incrementado dramáticamente. tanto que en la actualidad se estima que el 2% de la gente sexualmente activa tiene infección clínicamente evidente, aunque mucho más de este porcentaje tiene evidencia de infección subclínica cuando se evalúan con la técnica de reacción en cadena de polimerasa, se calcula que la tasa de adquisición durante toda la vida es del orden del 60 al 80% ^{3 4,5} Se ha calculado que esta enfermedad causa más del 95% de los casos nuevos de cáncer anal y cervical invasor y, como resultado, 5,300 muertes cada año ²⁹ Sin embargo, en un estudio más reciente se afirma que esta tasa de 95% es una subestimación y que el VPH causa casi todos los casos de cáncer cervical ³⁰ Por medio de la técnica de reacción en cadena de polimerasa, un grupo de investigadores volvió a analizar 66 muestras que arrojaron resultados negativos para el VPH en estudios previos y encontraron que 64 de ellas en realidad eran positivas para el VPH. Los autores argumentan que estos resultados aumentan la prevalencia mundial calculada del VPH en el cáncer del cérvix a 99.7%, y recomiendan las pruebas de escrutinio para detectar al VPH por medio de la citología cervical.

La infección por VPH representa solamente en los Estados Unidos de Norteamérica un número de 1 2 millones de visitas por año. Actualmente la incidencia en nuestro país y en general en el mundo entero va de un 30 a 90% en mujeres y hombres en edad sexualmente activa. En unión a la infección por *Chlamydia* es la enfermedad de transmisión sexual más común en el mundo entero. Se estima en 500,000 a 1 millón de nuevas infecciones de VPH por año solo en los Estados Unidos de Norteamérica (promedio 750,000 al año). En 1986 hubo en los EUA 1,380,000 visitas por VPH.

En un estudio reciente sobre los factores de riesgo, la incidencia y la duración de la infección causada por el VPH, un grupo de investigadores evaluaron a 608 mujeres universitarias (de 17 a 23 años de edad) a intervalos de seis meses durante tres años³¹. Los investigadores obtuvieron información sobre los hábitos y la conducta sexual, así como muestras de lavado cervicovaginal en cada consulta. La citología cervical fue realizada cada año. La incidencia acumulada de la infección causada por el VPH en el grupo fue de 14% y la duración promedio de las infecciones nuevas fue de ocho meses. Veintiseis por ciento de las mujeres estaban infectadas al inicio del estudio. Las infecciones persistentes que duraron más de seis meses se correlacionaron con una edad mayor, con los tipos oncogénicos de VPH y con la infección causada por varios tipos de VPH. El origen hispánico, la raza negra, un número elevado de compañeros sexuales, un alto consumo de alcohol (posible factor de una conducta peligrosa) y el sexo anal se relacionaron con un riesgo alto.

Aunque el tabaquismo se considera a menudo como un factor de riesgo para padecer la infección causada por el VPH, no existen pruebas de esta correlación, y en diversos estudios, el tabaquismo no ha influido en la frecuencia de la infección ni en la persistencia. Sin embargo, es posible que el tabaquismo desempeñe más que una función en cómo evoluciona la infección causada por el VPH a cáncer cervical.³²

Contra este trasfondo epidemiológico, los problemas para el control y el tratamiento son enormes. Se agregan a esto los muchos problemas concernientes a una curación clínica.⁶

PATOGENESIS

El VPH tiene tropismo cutáneo mucoso, requiriendo de una solución de continuidad para tener acceso a los queratinocitos, sucediendo una multiplicación policlonal a través de fragmentos de su genoma denominados ORF, los cuales están en el núcleo celular pero fuera de los cromosomas, y posteriormente sucede la transcripción de ARN mensajero que sintetiza las proteínas virales en el citoplasma celular. Es decir, es esencial que haya traumatismos menores a nivel del epitelio para que el VPH infecte las células basales.

El periodo de incubación va de 3 a 4 meses, con un rango de 1 mes a 2 años. En ocasiones el periodo de latencia dura años hasta que se haga positiva citológica, histológica o clínicamente.

La replicación del VPH comienza con la infección de las células basales. El ADN se replica y es transcrito. Los viriones son instalados en el núcleo y diseminados cuando los queratinocitos son esparcidos. Este proceso está asociado con la proliferación de todas las capas epidérmicas excepto la capa basal, produciendo acantosis, paraqueratosis e hiperqueratosis.

Los colócitos con núcleo picnótico aparecen en la capa granular. La enfermedad recurrente se ve en pacientes con epitelio histológicamente normal que podría contener ADN de VPH, y ADN residual.

El VPH existe en lo que se ha descrito como un ambiente protegido desde el punto de vista inmunitario. Su diferenciación y replicación tienen enlace indisoluble con la diferenciación de los queratinocitos que infecta, de modo que el virus maduro sólo se forma en las células superficiales de la epidermis, de ahí que haya un alto grado de escape a la vigilancia inmunitaria. Además, se ha demostrado que la infección por VPH disminuye la producción de citocinas, lo que da por resultado decremento en la respuesta inmunitaria a la terapéutica. La eliminación de la enfermedad se logra sobre todo por medio de respuestas inmunitarias mediadas por células, con poca contribución del sistema inmunitario humoral. Las pruebas para esto es que las lesiones en regresión muestran infiltración por células.

predominantemente CD4 y macrófagos con expresión sobre queratinocitos de moléculas accesorias inmunitarias HLA-DR e ICAM 1 ⁷

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la infección causada por el VPH se divide en infección subclínica (asintomática) y clínica. La infección subclínica causada por el VPH es el diagnóstico más frecuente y es demostrada por los resultados de la citología cervical, la colposcopia o la biopsia. La infección clínica es, por definición, la presencia de verrugas, externas o internas. El diagnóstico diferencial del condiloma acuminado incluye enfermedades de transmisión sexual como el condiloma plano y el virus del herpes simple, lesiones benignas de la piel como las pápulas perladas del pene y neoplasias como el melanoma maligno.

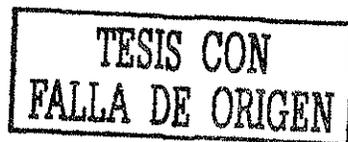
Verrugas genitales exofíticas

Las verrugas de los genitales externos pueden encontrarse en el pene, el escroto, el periné, la vulva, la región perianal, la región púbica, la parte superior de los muslos y la región inguinal. El tipo de verruga depende de la topografía (si es piel lampiña o con vello, o si está queratinizada total o parcialmente). Sin embargo, las verrugas de los genitales externos sólo son una manifestación de las verrugas externas. Las verrugas que aparecen en cualquier parte del cuerpo pueden ser causadas por el VPH, como las verrugas plantares y las verrugas vulgares.

Las verrugas genitales pueden producir síntomas y signos como irritación, prurito, ardor, hemorragia o dolor. Sin embargo, pueden ser asintomáticas, aún cuando sean grandes o cubran una extensión importante de piel.

Verrugas de los genitales internos

Las verrugas internas del cervix, la uretra, el ano y la región intraanal son tratadas de manera diferente de las verrugas externas. Las verrugas cervicales constituyen un caso especial, por lo que es necesario tratamiento especializado.



Técnicas de detección del VPH

En la actualidad, el diagnóstico de infección por VPH se basa en la detección del ADN viral en las biopsias de tejido o en células exfoliadas. Las técnicas de detección del ADN se podrían dividir en aquellas que detectan el ADN directamente (*southern blot*, *dot blot*, hibridación *in situ*, y la captura híbrida) y la reacción en cadena de polimerasa (PCR) que produce una amplificación del ADN y a continuación se detecta el producto amplificado, lo que aumenta de forma extraordinaria la sensibilidad³³.

Un importante inconveniente, en el estudio de la infección por VPH es la gran diversidad de tipos de VPH existentes. Esto hace que cuando se utilizan técnicas que detectan un número limitado de tipos de VPH, la prevalencia de la infección por VPH puede infraestimarse. Para intentar solucionar este problema se ha realizado la PCR con nuevos *primers* degenerados, éstos consisten, esencialmente, en una combinación de varios *primers* con bases modificadas introducidas en algunas posiciones para permitir que detecten varias secuencias semejantes de ADN. De esta manera se amplía el espectro de tipos de VPH detectables, aunque en contrapartida se produce una reducción en la sensibilidad.

En la teoría, el diseño de *primers* que combinen sensibilidad y detecten un amplio espectro de tipos de VPH sería la solución ideal, aunque esto en la práctica resulta hoy día todavía una utopía. Esto obliga a que para interpretar los resultados de los diferentes autores se haya de tener en cuenta qué *primers* hay utilizado. Como consecuencia de todo ello, la verdadera prevalencia de la infección por el VPH continúa siendo desconocida, puesto que

la detección del VPH se ve influida por el método de obtención de la muestra, el tejido analizado y el protocolo de análisis del ADN ^{34 35,36}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TRATAMIENTO

No hay en la actualidad un tratamiento específico contra las verrugas genitales, y mucho menos su éste ha sido estandarizado debido al curso natural impredecible de las lesiones, y a la imposibilidad para hacer crecer el VPH en tejidos cultivados

La dificultad para la terapéutica se hace más comprensible al recordar el escape inmunológico del VPH, lo cual se hace evidente principalmente en el caso de las verrugas genitales recalcitrantes, que por definición son más difíciles de tratar. Se considera recalcitrante a aquellas lesiones con evolución mínima de 6 meses y a las que se les ha aplicado, sin respuesta, 3 o más veces podofilina o sus equivalentes (ácido tricloroacético, 5-fluorouracilo), o bien que han sido sometidos a tratamientos quirúrgicos (electrofulguración, rasurado, criocirugía o terapia con láser) ¹⁶

La terapéutica actual generalmente incluye la aplicación de agentes caústicos o queratolíticos como la podofilina, podofilotoxina, ácido tricloroacético o 5-fluorouracilo,⁸ realización de procesos quirúrgicos como la criocirugía, excisión quirúrgica o fulguración con láser,⁹ y la utilización de inmunoterapia como en el caso de las vacunas autólogas,¹⁰ o la aplicación de imiquimod o interferón ^{11 12 13}

Este último tipo de tratamiento ofrece algunas ventajas, tales como comodidad en su aplicación, menos dolor y posiblemente menos recidivas

Los interferones con propiedades antivirales y antiproliferativas se han formulado en cremas para aplicación local y en inyecciones para uso intralesional o sistémico. Se ha escrito diversos reportes acerca de la aplicación tópica de interferón leucocítico (alfa), así como de la aplicación sistémica o tópica de interferón fibroblástico (beta), encontrándose

en estos estudios diversos efectos colaterales, de los cuales los más comunes son fatiga, fiebre, mialgias, anorexia y cefalalgia ^{14,15}

En la tabla 2 se muestran algunos de los trabajos publicados con la utilización de interferon sistémico, en los cuales se observan reportes de curación que van del 20 al 71%, con una recurrencia de 0% a 34% con periodos de seguimiento de 3 a 18 meses. La mayoría de estos estudios han sido hechos en condilomas comunes y pocos en casos recalcitrantes. Observamos la mejor respuesta en el trabajo publicado por Stanley et al,¹⁶ el cual aplicó interferón alfa sistémico (intramuscular) en condilomas acuminados recalcitrantes a dosis de 3 millones de unidades internacionales por m² de superficie corporal, diariamente por 2 semanas y después tres veces por semana por cuatro semanas, observando un 69% de curación. Sin embargo no hay concenso en diversos estudios acerca de dosis, esquema de aplicación y eficacia de los interferones en el tratamiento de los condilomas ^{17,18}. Se ha sugerido la utilización del interferón sobre todo en pacientes que no han respondido a otras modalidades terapéuticas más sencillas y menos costosas, y sobre todo en combinación con otras terapias, principalmente las quirúrgicas entre ellas la criocirugía ²²

En cuanto al tratamiento con crioterapia, se han realizado varios estudios en verrugas genitales. La criocirugía consiste en la congelación de la verruga y un margen de 5 mm de tejido adyacente con dos ciclos de aplicación, de 20 segundos cada uno. El óxido nítrico es uno de los criógenos comúnmente utilizado en ginecología y que se aplica con un crioprobe especializado, mientras que el nitrógeno líquido es el criógeno más empleado en dermatología y es aplicado en spray fino o también con un crioprobe. Las reacciones adversas más comunes son dolor local, el cual generalmente desaparece en 10 a 15 minutos. El rango de desaparición total de las verrugas genitales con crioterapia reportado va del 63 al 88%, y el de recurrencia, del 21 al 39% de los casos ^{17,19,20,21}

Es posible que la combinación de la crioterapia con otros métodos terapéuticos sistémicos mejore la eficacia de cualquiera de los métodos utilizados individualmente. Sin embargo no existen estudios que evalúen combinaciones tales como la de interferón alfa sistémico con

criocirugía, para el tratamiento de las verrugas genitales recalcitrantes, por lo cual se propone el siguiente estudio

TABLA 2 . Utilización de interferón alfa sistémico como tratamiento de verrugas genitales

Año	Autor	Diseño	# pac	Esquema	Medida eficacia	% de efectividad	Tiempo de seguimiento. % de recurrencias
1985	Gall Hughes Trofater	Abierto	86	INF-alfa humano linfoblastoide *8 6×10^6 U/d x 28 d intramuscular, luego 3vx x 2s **5 2×10^6 U/d x 14d intramuscular, luego 3vx x 4 s ***1 7×10^6 U/d x 14 d intramuscular, luego 3vx x 4 s		*RC 25% **RC 40% ***RC 21%	No mencionan
1985	Stanley	Comparativo Abierto Aleatorio	68	IFN alfa 17 5MU/m2/dx28d +=3vx x 2sem. IM 51 1 o 3/dx2s += 3vx x 4s IM	R completa Desaparición total R parcial 50% o > disminución No respuesta <50%	6 semanas 5MU RC25/RP69/ NR21** 1MU:21/57/21 3MU 43/36/21 *Al final 69% RC con dosis agregada	Seguimiento 6 meses No menciona recurrencias, pero hubo tratamientos quirúrgicos agregados
1986	Gall Hughes Mounts	Abierto	17	INF alfa humano linfoblastoide 5×10^6 U/d x 28 d intramuscular, luego 5×10^6 U 3v x s x 2s		25% RC	Seguimiento 10 meses Sin recurrencia
1986	Gross Ikenber g Roussaki	Pareado	7	INF-alfa recombinante *1 5×10^6 U/d x 7d subcutáneo, no rx por 1 mes entonces 18×10^6 U/d x 7 d sc **6 $\times 10^6$ U/d x 7d SC, no Rx por 1 m, entonces 3×10^6 U/d x 7 d SC		*71% RC **43% RC	Seguimiento 14 meses Sin recurrencia
1984	Geffen, Friedman, Klein	Prospectivo	10	IFN-alfa 3×10^6 IU/ml calculando a 20% de volumen estimado de la lesión	Area	6 sem 50% RC	No hubo seguimiento
1986	Vance	Prospectivo Aleatorio Doble ciego contra placebo RCT	91	IFN-alfa * 10^6 IU en de solo 1 condiloma 3vx x 3s ** 10^5 ***Placebo Intralesional	Medida de la lesión bidimensional (área de la núsma)	12 sem post 1ª aplicación **RC 53% ***RC 19% ***RC 14%	Seguimiento 12 semanas Recurrencia No la menciona, solo se refiere a RC al tiempo de observación

Año	Autor	Diseño	# pac.	Esquema	Medida eficacia	% de efectividad	Tiempo de seguimiento. % de recurrencias.
1988	Friedman	Prospectivo Aleatorio Doble ciego Multicéntrico Casos y controles	158	IFN-alfa 86 * 2.5 a 4x 10 ⁵ / 25mm ² 2vcs x 8 semanas o hasta desaparecer (lo que ocurriera primero) 72 * Placebo Intralesional	Miden área	3 meses *62% RC **29%	Observación. 18 meses Recurrencia en 35% vs 28% placebo
1994	Flesher	Prospectivo Aleatorio Casos y controles	43	*25:excisión qx + IFN alfa n3 500,000 UI en cada cuadrante *18 excisión + placebo	No menciona	Mide recurrencias. 12% en grupo IFN en 3 meses promedio	En 3.8 ± 0.3 (1-9 meses) 12% vs 39% placebo

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

II. ESTUDIO CLINICO

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION

A pesar de que existen hoy en día diversas modalidades terapéuticas para los condilomas acuminados, ninguna garantiza una curación cercana al 100% o evita las recurrencias. Así, los condilomas acuminados representan un reto terapéutico, en especial aquellos casos considerados como recalcitrantes por fallas a múltiples tratamientos.

Se ha planteado que debido al alto costo y los efectos adversos del tratamiento sistémico con interferón, el único sitio realista para su uso es precisamente en condilomas recalcitrantes y posiblemente como coadyuvante en tratamientos ablativos. En virtud de que no existen estudios comparativos ni en condilomas comunes y menos en condilomas recalcitrantes, se planteó el presente estudio.

En este caso se propone utilizar el interferón alfa-2b como monoterapia y comparar su eficacia en combinación con criocirugía.

OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar la eficacia y seguridad de la administración subcutánea de interferón alfa 2b en combinación con criocirugía con la administración subcutánea de interferón alfa 2b solamente en el tratamiento de condilomas acuminados recalcitrantes.

OBJETIVO SECUNDARIO

Conocer el porcentaje de recurrencias a los 6 meses de terminado el tratamiento.

DISEÑO

Ensayo clínico controlado, aleatorizado y abierto.

<p style="text-align: center;">TESIS CON FALLA DE ORIGEN</p>

MATERIAL Y METODOS

POBLACION Y MUESTRA

Se eligieron pacientes adultos, ambulatorios que acudieron o se refirieron a la consulta externa del servicio de dermatología o bien a la clínica de vulva, que cumplieron con los criterios de selección

Considerando que el porcentaje de curación reportado por Stanley con monoterapia fue de 69%, y estimando que la terapia combinada puede aumentar el porcentaje de curación a 90%, se tiene una diferencia (Δ) de 20, por tanto la muestra requiere de 57 pacientes por grupo

Para efecto de la realización de esta tesis se efectuó un corte con una población total de 18 pacientes

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes mayores de 18 años, cualquier sexo, con verrugas genitales recalcitrantes, que aceptaron participar y firmaron carta de consentimiento (A **nexo 1**).

Se consideró como recalcitrante aquellas que hubieran recibido tres o más aplicaciones de podofilina o sus equivalentes (ácido tricloroacético o 5-fluouracilo), o bien hubieran sido sometidos a intervención quirúrgica sin presentar respuesta completa

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN****CRITERIOS DE EXCLUSION**

Pacientes que se encontraron dentro de los siguientes puntos

- Terapia inmunológica dentro de los 3 meses anteriores o inmunodeficiencias conocidas
- Terapia concomitante con corticoesteroides, inmunosupresores o radioterapia
- Insuficiencia renal manifestada por creatinina sérica mayor de 1.4 mg/dl
- Anemia (hemoglobina menor de 10), trombocitopenia (plaquetas menor de 100 mil), leucopenia (menos de 4 mil), coagulopatía (por clínica o laboratorio).
- Disfunción hepática
- Mujeres lactando
- Embarazo o ausencia de métodos anticonceptivos en mujeres en edad fértil

CRITERIOS DE SUSPENSION

- Presentación de efectos adversos serios como rabdomiólisis, efectos cardiovasculares (hipotensión, arritmias o taquicardia), efectos neurológicos y psiquiátricos (diplejía espástica, depresión, comportamiento o ideación suicida)
- Embarazo

VARIABLES

VARIABLE PRINCIPAL DE EFICACIA

Por ciento de curación a las 6 semanas

VARIABLES SECUNDARIAS

Dolor durante la aplicación subcutánea del interferón alfa 2b (se utilizó una Escala Visual Autóloga [EVA] de 10 cm)

Variable de seguridad Eventos adversos

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Edad en años

Género

METODOLOGIA

Los pacientes elegidos fueron asignados en forma aleatoria (se contó con una lista de aleatorización con sobres sellados para cada caso) a recibir uno de los siguientes esquemas de tratamiento

Grupo I Se aplicaron 3 millones de unidades / m² de superficie corporal subcutáneos por día por 2 semanas, y luego la misma dosis 3 veces por semana (lunes, miércoles y viernes) por 4 semanas más o hasta la desaparición del 100% de las lesiones, lo que ocurrió primero

Grupo II: Además del esquema anterior se efectuó criocirugía concomitante, con nitrógeno líquido en procedimiento estándar cada semana hasta 6 semanas o hasta la desaparición del 100% de las lesiones

La respuesta al tratamiento se valoró semanalmente las primeras 6 semanas, así como efectos adversos y dolor. Se registraron los datos en hojas diseñadas *ex profeso* (**Anexo 2**), con medición de las lesiones al inicio del estudio, y después cada 2 semanas hasta el final de la administración del interferón. Esta valoración se hizo como respuesta completa (aclaramiento del 100% de las lesiones) o sin respuesta.

El seguimiento y recurrencias se reportarán al finalizar el estudio con la muestra total de pacientes.

ANALISIS ESTADISTICO

La variable principal se analizó con la prueba exacta de Fisher para dos muestras independientes.

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Todos los procedimientos que se realizaron fueron informados al paciente y sometidos a consentimiento por escrito por el mismo (**Anexo 1**). La autonomía del paciente se aseguró en cuanto a confidencialidad y libertad de abandonar el estudio sin repercusión en su atención médica.

RESULTADOS

De la muestra planeada de 114 pacientes se efectuó un corte con los primeros 18 pacientes ya tratados

EDAD Y SEXO

El estudio comprendió a 18 pacientes (n=18), 13 mujeres (72%), y 5 hombres (28%) (Figura 1)

De los 18 pacientes, 9 (50%) correspondieron al grupo I (solo aplicación de interferón alfa 2b subcutáneo), y 9 (50%) correspondieron al grupo II (interferón alfa 2b + criocirugía) (Figura 2)

De los 9 pacientes que correspondieron al grupo I, se encontraron 9 mujeres y ningún hombre. De estas pacientes la edad promedio fue de 35 años (rango de 21 a 52, desviación estándar 10.62), tenían en promedio 9.1 condilomas por paciente, con un tiempo de evolución de 13.4 meses en promedio.

En el grupo II se incluyeron 4 mujeres y 5 hombres, con un promedio de edad de 34 años (rango de 19 a 45, desviación estándar de 12.57), tenían un promedio de 11.2 condilomas por paciente, con un tiempo de evolución promedio de 13.8 meses.

En ambos grupos los tratamientos previos más comunes fueron podofilina y criocirugía.

En el **cuadro 1** se mencionan las principales características clínicas observadas en cada grupo.

Cuadro 1. Características clínicas por grupo de estudio

	GENERO		EDAD PROMEDIO	NUMERO CONDILOMAS PROMEDIO	MESES DE EVOLUCION PROMEDIO	TRATAMIENTOS PREVIOS	
	Mujer	Hombre				Podofilina	Criocirugia
GRUPO I	9	0	32.4 años DE 10-62	9.1	13.4	88%	77%
GRUPO II	4	5	36.77 años DE 12-57	11.2	13.8	88%	33%

VARIABLE PRINCIPAL DE EFICACIA

Del grupo I, 5 pacientes (55%) si presentaron curación, mientras que 4 (45%), no presentaron curación.

Del grupo II, 8 pacientes (88%) si presentaron curación, mientras que 1 (12%), no presentó curación.

Los resultados anteriores fueron sometidos a análisis estadístico mediante la prueba exacta de Fisher para dos grupos independientes, la cual dio una $p=0.1614$

(Figura 3)

VARIABLES SECUNDARIAS**DOLOR DURANTE LA ADMINISTRACION DEL INTERFERON ALFA 2b**

Se midió el dolor durante la administración subcutánea del interferón alfa 2b subcutáneo

De los 18 pacientes, 17 (94.4%) presentaron dolor

El dolor fue valorado mediante una escala visual autóloga (EVA), cuyo valor promedio fue de 4.14 cm, con un rango de 1.98 a 6.37 cm y desviación estándar de 1.42

En el caso de la criocirugía, 9 (100%) de los pacientes presentó dolor, cuya intensidad también fue valorada mediante EVA, cuyo valor promedio fue de 5.98 cm, con un rango de 2.56 a 7.96 cm, y una desviación estándar de 1.56

(Figura 4)

EVENTOS ADVERSOS

De los 18 pacientes manejados con interferón alfa 2b subcutáneo, el 100% presentó eventos adversos. Entre los efectos más comunes se encontraron: cefalea, astenia, fiebre, hiporexia y mialgias. En el cuadro 2 se enlistan los eventos adversos según grupo de estudio.

Cuadro 2. Eventos adversos presentados por grupo de estudio

EVENTO ADVERSO	GRUPO I		GRUPO II	
	Numero (n)	Por ciento (%)	Número (n)	Por ciento (%)
Cefalea	9	100	7	77
Mialgias	8	88	3	33
Astenia	7	77	9	100
Hiporexia	7	77	7	77
Fiebre	7	77	8	88
Escalofríos	4	44	5	55
Náuseas	4	44	0	0
Pérdida de peso	2	22	3	33
Hipersomnía	2	22	1	11
Escalofríos	1	11	5	55
Hipopigmentación en el sitio de administración interferón	1	11	0	0

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

En el presente estudio pudimos evaluar la eficacia del interferón como monoterapia, y en combinación con la criocirugía

Es notable el predominio de pacientes del sexo femenino en nuestro estudio, lo cual coincide con el hecho de que la mayoría de los pacientes con infección por VPH clínicamente evidente son mujeres

El índice de curación para los pacientes que únicamente fueron manejados con interferón fue de 55%, lo cual se puede considerar como dentro de los rangos de curación reportados dentro de la literatura cuando se utiliza el interferón alfa de manera sistémica. Vale la pena recalcar que el índice de curación es menor que en el caso de Stanley, el cual reporta una curación del 69%, sin embargo, en este estudio el autor administró interferón alfa 2b vía intralesional en los pacientes que no habían respondido al régimen preestablecido de 6 semanas de tratamiento ¹⁶

En el caso de los pacientes que además fueron manejados con criocirugía, y cuya combinación no se encuentra reportada en la literatura, encontramos un aumento considerable en la curación, ya que en este caso fue del 88% con desaparición total de las lesiones. Estos resultados no son sorprendidos, si tomamos en cuenta nuestras expectativas de incrementar el índice de curación al combinar dos terapias en casos recalcitrantes

A pesar de la diferencia entre los porcentajes de curación para cada grupo, al realizar el análisis estadístico encontramos que no hubo diferencia estadísticamente significativa, lo cual se justifica por el número pequeño de pacientes

Casi la totalidad de los pacientes (94.4%) presentó dolor durante la administración subcutánea del interferón, el cual fue de intensidad leve a moderada (EVA promedio de 3.8 cm), y que fue referido como dolor de tipo ardoroso, y momentáneo, ya que como máximo duraba 5 a 10 minutos después de la aplicación

En el caso de los eventos adversos, nuestros resultados coinciden con la mayoría de los reportados por la literatura, encontrando que el 100% presentaron alguno de ellos, coincidiendo en que los más frecuentes son los síntomas gripales como cefalea, fiebre, astenia y mialgias, los cuales en ningún caso fueron graves o intolerables, y que mejoraron tras la administración de paracetamol en todos los casos. Cabe resaltar la presencia de síntomas depresivos en una de las pacientes, así como ansiedad en otra, efectos que han sido también reportados como raros en la literatura mundial, y que no fueron graves en ninguno de los casos de este estudio. Así mismo, otro efecto adverso poco reportado es el de hipopigmentación en el sitio de la administración del interferón, lo cual se presentó también en una paciente.

Cabe hacer mención que en todos los casos los efectos colaterales se presentaron durante el primer día de aplicación, y que fueron disminuyendo durante la primera semana, habiendo tendencia a persistir únicamente en el caso de la astenia e hiporexia, lo cual en el 33% de los pacientes llevó a pérdida de peso de 4 a 6 kg. Así mismo, también es importante recalcar que en la totalidad de los pacientes, los efectos adversos desaparecieron posterior a la suspensión del tratamiento y en ningún caso se consideró necesario suspender el tratamiento.

CONCLUSIONES

- 1 Se analiza un primer grupo de 18 pacientes con verrugas genitales recalcitrantes tratadas con dos modalidades terapéuticas (interferón alfa 2b subcutáneo solo o combinado con criocirugía)
- 2 No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos tratamientos, debido al número pequeño de pacientes incluidos en este estudio ($p = 0.1614$)
- 3 El dolor en el sitio de aplicación de interferón fue leve a moderado, de tipo ardoroso, y en ningún caso ameritó la suspensión del tratamiento. El dolor con la criocirugía fue moderado a severo.
- 4 Además del dolor, los eventos adversos más frecuentes fueron cefalea, fiebre, hiporexia, astenia y mialgias.
- 5 Para evaluar recurrencia, se requiere un seguimiento completo por 6 meses, así como completar el tamaño de la muestra.
- 6 Se requerirá terminar el estudio para poder tener conclusiones significativas.

REFERENCIAS

- 1 Fu YS, Reagan JW, Richart RM, et al Nuclear DNA and histologic studies of genital lesions in DES-exposed protein Intraepithelial squamous abnormalities Am J Clin Pathol 1979, 72:502-14.
- 2 Chang Y, Laimins L Microarray Analysis Identifies Interferon-Inducible Genes and Stat-1 as Major Transcriptional Targets of Human Papillomavirus Type 31 J of Virology 2000, 4174-4182
- 3 Ferenczy A. Epidemiology and clinical pathophysiology of condylomata acuminata Am J Obstet Gynecol 1995, 172 1331-1339
4. Koutsky L, Galloway D, Holmes K Epidemiology of genital human papillomavirus infection Epidemiol Rev 1998, 10 122-163
- 5 Vheeler CM, Parmenter Ca, Hunt VX, et al Determinants of genital human papillomavirus infection among cytologically normal woman attending the University of New México student health care center Sex Trans Dis 1993, 20 286-289
- 6 Syrjanen K, Yliskoski M, Kataja V, et al Prevalence of genital human papillomavirus infections in a mass_screned Finnish female population aged 20-65 years. Int J STD AIDS 1990, 1 410-415
- 7 Raymond D Tratamiento de verrugas anogenitales Clinicas dermatológicas 1998, 4 869-875
- 8 Von Krogh G Topical treatment of penile condylomata acuminata with podophyllin, podophyllotoxin and colchicine Acta Derm Veneorol (Stockh) 1978, 58 163-8
- 9 Rasmussen JE Warts and what to do about them Drug Ther 1981, 11 65-76
- 10 Powell LC, Pollard M, Jenkins JL Treatment of condyloma acuminata by autologous vaccine South Med J 1970; 63 202-5
11. Ilic D, Bosnic N, Smerdel S, Jusci D, Soos E, Delmar N Double-blind clinical study with human leukocyte interferon in the therapy of condyloma acuminata Proceedings of symposium on clinical use of interferon Zagreb 1975, 229-33

- 12 Geffen J, Klein R, Friedman-Klein A Intralesional Administration of Large Doses of Human leukocyte Interferon for the Treatment of Condylomata Acuminata *J Infect Dis* 1984, 150 (4) 612-615
- 13 Corwin V, Bart B, Hansen R Intralesional Recombinant Alpha-2 Interferon for the treatment of Patients With Condyloma Acuminatum or Verruca Plantaris *Arch Dermatol* 1986, 122 272-277
- 14 Friedman A, Eron L, Conant M Natural Interferon Alfa for Treatment of Condylomata acuminata *JAMA* 1988, 259(4) 533-38
- 15 Fleshner P, Freilich M Adjuvant Interferon for Anal Condyloma A Prospective, Randomized Trial *Dis Colon Rectum* 1994, 37 1255-1259
- 16 Stanley A, Connie H, Kenneth T Interferon for the therapy of condyloma acuminatum *Am J Obstet Gynecol* 1985, 153 157-63
- 17 Kraus S, Stone K Management of Genital Infection Caused by Human Papillomavirus *Rev Infect Dis* 1990, 12(S6) S620-632
- 18 Zouboulis C, Buttner P, Orfanos C Systemic Interferon Gamma as Adjuvant Therapy for Refractory Anogenital Warts A randomized Clinical Trial and Meta-analysis of the Available Data *Arch Dermatol* 1992, 128 1413-1414
- 19 Ling M Therapy of genital papillomavirus infections, Part II Methods of treatment *Int J Dermatol* 1992, 32 769-776
- 20 Abdullah AN, Walzman M, Wade A Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid *Sexually Transmitted Diseases* 1993, 20(6) 344-5
- 21 Dunton C Cryotherapy Evidence-Based Interventions and Informed Consent *Journal of Fam Practice* 2000, 49(8) 707-708
- 22 Cordellini M, Lagrutta A, Duranti F Cryosurgery in the treatment of condylomatosis *Minerva Chirurgica* 1991, 46(11) 609-12
- 23 Gómez M A, M C Abba, Golijow C D Detección y genotipificación del papillomavirus humano (HPV) por PCR-LIS-SSCP *Rev Arg Microbiol* 2001, 1(4) 24-36
- 24 González J, Ferrándiz C Virus del papiloma humano y cáncer cutáneo no melanoma *Piel* 2000, 15 468-475

- 25 Ashnoff R, Likk, Jacobsen M, et al Detection of human papillomavirus DNA in squamous cell carcinoma of the nail bed and finger determined by polymerase chain reaction *Arch Dermatol* 1991, 127 1813-1818
- 26 De Villiers EM Human Pathogenic papillomavirus types an update *Curr Top Microbiol Immunol* 1994, 186 1-12
- 27 Favre M, Ramos N, Orth G Human Papillomaviruses general features *Clin Dermatol* 1997, 15 181-198
- 28 Majewski S, Jablonska S Epidermodysplasia verruciformis as a model of human papillomavirus-induced genetic cancer of the skin *Arch Dermatol* 1995, 131 1312-1318
- 29 Beuter KR, Reitano MV, Richwald GA, et al External genital warts report of the American Medical Association Consensus Conference *Clin Infect Dis* 1998, 27, 796-806
- 30 Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide *J Pathol* 1999, 189 12-19
- 31 Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, et al Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women *N Engl J Med* 1998, 338 423-428
- 32 Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, et al HPV DNA testing in cervical cancer screening Results from women in a high-risk province of Costa Rica *JAMA* 2000, 283 87-93
- 33 Murakami M, Gorski KJ, Steller MA Human papillomavirus vaccines for cervical cancer *J Immunother* 1999, 22 212-218
- 34 Langley PC, Tying SK, Smith MH The cost effectiveness of patient-applied versus provider-administered intervention strategies for the treatment of external genital warts *Am J Managed Care* 1999, 5 69-77
- 35 Cox JT Evaluation the role of HPV testing for women with equivocal Papanicolaou test findings *JAMA* 1999, 281 1645-1647.
- 36 Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, et al Identifying women with cervical neoplasia using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results *JAMA* 2000, 28 1605-1610

ANEXO 1

(Iniciales del paciente)

(# del paciente)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Protocolo Interferón Alfa 2-b subcutáneo en el tratamiento de verrugas genitales recalcitrantes como monoterapia y en combinación con criocirugía.

1 LA NATURALEZA Y PROPÓSITO DE ESTE ESTUDIO

Le ha sido solicitado tomar parte en este estudio para investigar la eficacia de un medicamento. Es importante que usted lea y comprenda la información en este consentimiento informado, sienta la libertad de hacer preguntas hasta que usted entienda completamente

Este estudio está siendo realizado para determinar la eficacia de un medicamento llamado Interferón alfa 2-b por vía subcutánea para el tratamiento de las verrugas genitales recalcitrantes. Se podrá utilizar este medicamento únicamente o combinarlo con la aplicación de nitrógeno líquido (criocirugía). Este medicamento ya ha sido utilizado en muchos estudios previamente reportado, y se ha visto que puede ser una buena opción en el tratamiento de esta enfermedad.

Debido a que este es un estudio de investigación, el interferón alfa 2-b estará disponible para usted solamente durante su participación en este estudio y no posteriormente.

2 EXPLICACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS A SEGUIR**A PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES O TRATAMIENTO**

Usted está de acuerdo en regresar a este hospital para sus exámenes y evaluaciones de respuesta al tratamiento de acuerdo al siguiente esquema:

Visita de evaluación: Se realizará una entrevista, examen físico, y pruebas de sangre para determinar si usted es un paciente adecuado para el estudio. Un paciente aceptable significa que usted tiene más de 18 años, que tenga verrugas genitales rebeldes a tratamientos previos, que no tenga enfermedad renal o hepática o esté inmunosuprimido,

Como parte de los estudios de laboratorio se realizará biometría hemática, pruebas para funcionamiento renal y hepático. Para su participación en el estudio, usted necesita tener la disposición de hacer un total de 14 visitas al hospital en un período de dos semanas, y posteriormente 12 visitas más en 4 semanas. Usted necesita estar de acuerdo en que le sea aplicado este medicamento por vía subcutánea diariamente por dos semanas y posteriormente lunes, miércoles y viernes por 4 semanas más.

Si usted pasa todas las pruebas de selección, usted será seguido por aproximadamente 7 meses para valorar su evolución.

Día 1 (visita inicial)

En esta visita, le serán realizados los estudios de laboratorio, así como medición del tamaño de las lesiones. Una vez que se haya descartado que usted tenga algún criterio para no ser incluido en el estudio, usted será randomizado (como un "volado") para recibir únicamente el interferón o el interferón más la congelación con nitrógeno líquido (criocirugía). Su oportunidad de recibir cualquiera de estos dos tratamientos es la misma.

Visitas de seguimiento

Se le aplicará el tratamiento diariamente por dos semanas por vía subcutánea y posteriormente lunes, miércoles y viernes por cuatro semanas más. Durante este tiempo, se le realizará una evaluación del tamaño de las lesiones semanalmente, para determinar si usted ha mejorado.

Medicamento en estudio. Usted estará recibiendo interferón alfa 2-b por vía subcutánea.

B DURACIÓN ESPERADA DEL ESTUDIO Y NUMERO DE SUJETOS ESPERADOS EN PARTICIPAR

Usted será uno de 114 pacientes que participarán en este estudio. Su participación durará por 6 semanas de aplicación de medicamento y posterior seguimiento por aproximadamente 12 meses más.

3 POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

Basados en la experiencia de múltiples estudios previos que se han hecho con este tratamiento en humanos, la medicina usada en este estudio puede presentar algunos efectos colaterales. Los posibles efectos secundarios pueden ser fatiga, fiebre, dolor muscular, dolor de cabeza o disminución del apetito. Si usted desarrollara cualquiera de estos síntomas, deberá informar al médico, y usted será atendido en el servicio de Dermatología del Hospital General de México por el personal del mismo.

Existe la posibilidad de que no mejora durante su participación en el estudio.

Si está embarazada o está dando pecho (lactando) usted no puede participar en este estudio.

Si es una mujer en edad fértil (pre-menopausica o no esterilizada quirúrgicamente), usted debe tener una prueba de embarazo negativa y deberá estar empleando medidas contraceptivas adecuadas durante el estudio.

4 POSIBLES BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Todo el medicamento en estudio administrado y cuidado médico que se requiere como parte de este estudio será proporcionado sin costo para usted. Usted puede responder favorablemente al tratamiento y otras personas pueden beneficiarse de las conclusiones finales obtenidas de los resultados de este estudio. Sin embargo, es posible que usted no reciba beneficios directos de su participación en este estudio.

5 INTERRUPCIÓN DEL ESTUDIO

El investigador a cargo de este estudio puede separarlo del estudio sin su consentimiento, basado en su criterio médico para mejorar su atención médica o bien, si usted no sigue el programa del estudio.

6 OFRECIMIENTO PARA CONTESTAR LAS PREGUNTAS SOBRE ESTE ESTUDIO

Si usted tiene preguntas sobre la conducción de este estudio, usted deberá contactar a

_____ - al teléfono _____

7 COMPENSACIÓN

Si usted tuviera algún daño debido a su participación en este estudio, se le proporcionará atención médica por los médicos del servicio de dermatología, sin que se le cobren los costos de esta atención. No existe la disponibilidad de compensación financiera como salarios caídos, incapacidad o pago de medicamentos en caso de que se presenten efectos colaterales como fiebre. Usted no renuncia a ninguno de sus derechos legales por firmar esta forma.

8 DERECHO DE CANCELAR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO/PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Usted es libre de dejar este estudio en cualquier momento. Su decisión tanto de no participar en este estudio como de dejarlo en cualquier momento después de haber iniciado no afectará su atención médica futura.

9 CONFIDENCIALIDAD

Todos los registros obtenidos mientras usted participa en este estudio estarán disponibles para los médicos a cargo de la investigación.

Su identidad no será revelada excepto si ésta es requerida legalmente. Los resultados de su tratamiento incluyendo pruebas de laboratorio, podrán publicarse para fines científicos, bajo el entendido de que su identidad no será revelada.

He leído, o lo han leído para mí, la información anteriormente escrita antes de firmar esta forma de consentimiento. Yo he tenido siempre la oportunidad amplia de preguntar y he recibido las respuestas que han satisfecho dichas preguntas. Si no participo o si discontinúo mi participación en este estudio no seré penalizado y no renunciaré a ninguno de mis derechos legales. Por lo tanto yo acepto voluntariamente tomar parte en este estudio.

ESTUDIO INVESTIGATIVO DE LA
 TRATAMIENTO DE LA
 DERMATITIS ATÓPICA

He recibido copia de este acuerdo de consentimiento informado

(Nombre y firma del paciente)

(Nombre y firma del investigador)

(Nombre del Testigo)

(Firma)

Dirección del testigo

(Nombre del Testigo)

(Firma)

Dirección del testigo

ANEXO 2

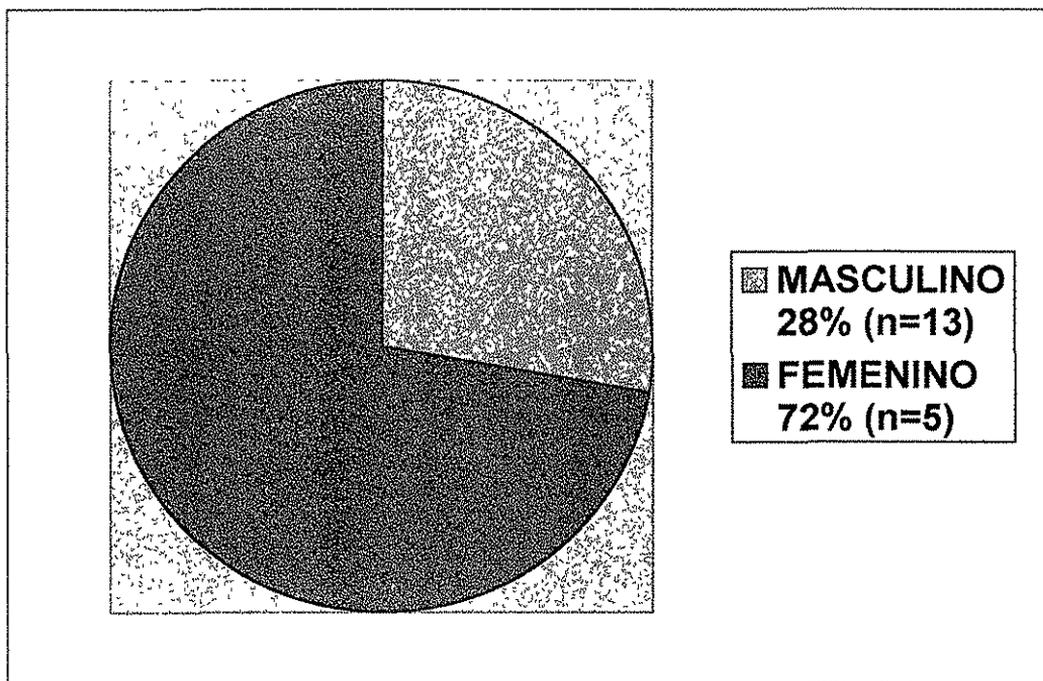
HOJA DE REGISTRO

Paciente #

Iniciales del paciente

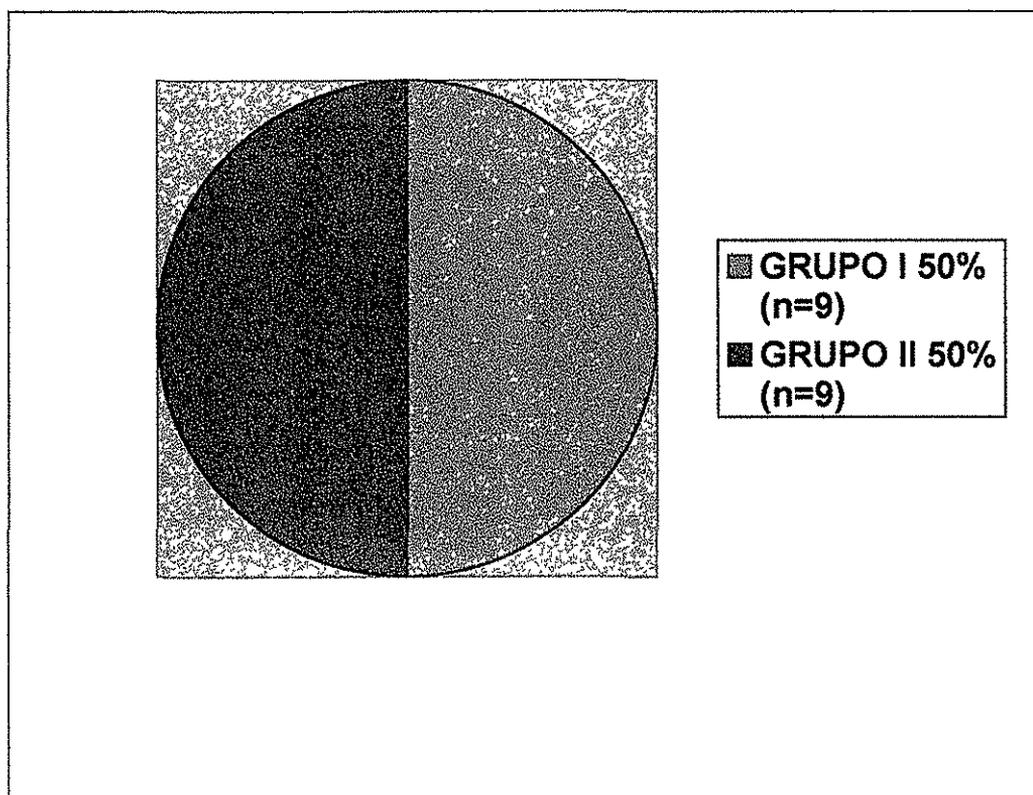
	DÍA																												MES										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	1	2	3	4	5	6			
Evaluación Clínica																																							
Tratamiento Interferón																																							
Criocirugía																																							
Dolor (EVA)																																							
Eventos adversos																																							
Recurrencia																																							

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

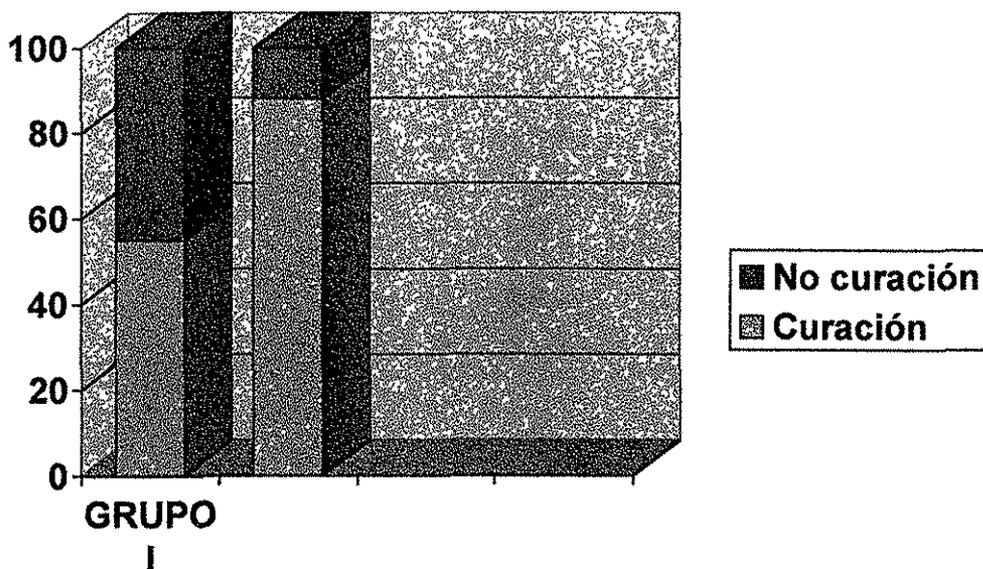
FIGURA 1. PORCENTAJE DE PACIENTES POR SEXO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 2. PORCENTAJE DE PACIENTES POR GRUPO DE ESTUDIO



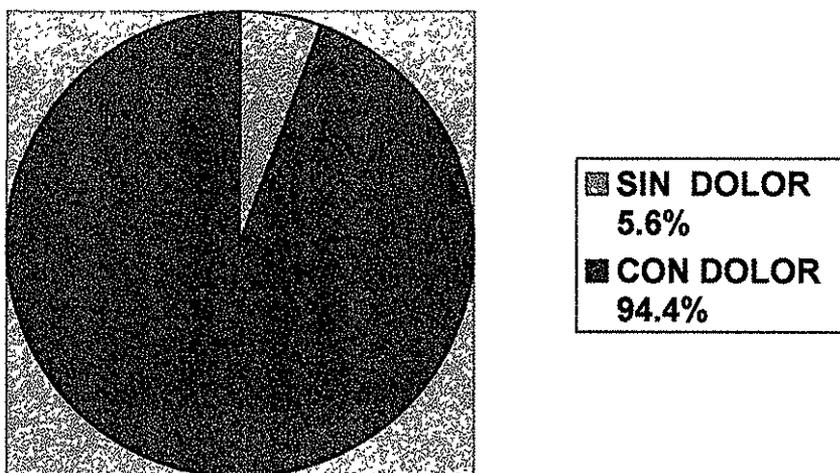
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 3. PORCENTAJE DE CURACION POR GRUPO

$p=0.1614$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 4. PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTARON DOLOR A LA ADMINISTRACION DE INTERFERON ALFA 2b SUBCUTANEO.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**