

11217
62
ny



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Hospital de Ginecología y Obstetricia
"Luis Castelazo Ayala"

UTILIDAD DEL INTERFERON BETA EN PACIENTES CON
PERSISTENCIA O RECIDIVA A VIRUS DE PAPILOMA HUMANO
CERVICAL Y/O VAGINAL



T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A:



DRA. MARIA EUGENIA HERNANDEZ SANCHEZ



IMSS

MEXICO, D. F.

PL. SANZA
HGO. "LUIS CASTELAZO AYALA"
IMSS

FEBRERO, 1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 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.

HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"
DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

UTILIDAD DEL INTERFERON BETA EN PACIENTES
CON PERSISTENCIA O RECIDIVA A VIRUS DE
PAPILOMA HUMANO CERVICAL Y/O VAGINAL

INVESTIGADOR PRINCIPAL: DRA. MARIA EUGENIA HERNANDEZ CELAYA

ASESOR: DR. JOSE LUIS GONZALEZ SANCHEZ

MEXICO D.F.
FEBRERO DE 1995

INDICE

	Pag
RESUMEN	2
ANTECEDENTES	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
OBJETIVO	8
HIPOTESIS	8
MATERIAL Y METODOS	9
RESULTADOS	11
DISCUSION	13
BIBLIOGRAFIA	14
TABLAS Y FIGURAS	16

R E S U M E N

El objetivo del trabajo fue determinar la efectividad y seguridad del Interferon Beta en el tratamiento del VPH persistente o recidivante. Se analizaron dos grupos de pacientes de abril a noviembre de 1994 con diagnóstico de VPH persistente o recidivante cervical y/o vaginal, corroborado por citología, colposcopia e histopatología.

El grupo 1 tratado con Interferon Beta intramuscular a la dosis de 3 MUI diarias por 5 días durante 3 semanas con 2 días de descanso cada 5 días. El grupo 2 tratado con placebo siguiendo el mismo esquema. Fueron valoradas por citología, colposcopia e histopatología, así como exámenes de laboratorio a las 7, 19 y 30 semanas.

Los efectos indeseables predominantes fueron astenia en 28%, cefalea y mareos en 14%.

Las pacientes sufrieron alteraciones leves de leucopenia en 4 (21%), hiperglucemia 7 (36%), elevación de urea 6 (31%), de creatinina 2 (11%), de TGO 10 (53%), TGP 4 (21%) y fosfatasa alcalina 5 (26%); sobre todo en la semana 3 y 7 regresando a valores normales en la semana 30, excepto en 2 pacientes quienes presentaron TGO elevada desde la semana 3 hasta la semana 30.

La curación fue del 63% y del 30%, con una persistencia a la semana 30 del 37% y 70% respectivamente.

Concluimos que el Interferon Beta es eficaz en el tratamiento del VPH persistente o recidivante y con efectos colaterales leves y controlables en comparación con otros interferones.

ANTECEDENTES

El interferon beta (IFN) B se obtiene a partir de interferon de fibroblastos humanos recombinante por inducción.

Después de la administración endovenosa el nivel plasmático de IFN B sigue un curso bifásico, con una fase alfa de 10 a 20 minutos de vida media y una fase beta de 60 a 120 minutos. La administración intramuscular provoca picos plasmáticos inferiores, pero niveles de sustancia mas duraderos; en cambio 48 horas después de la administración se observa uno de los efectos mas importante del fármaco de la inducción de oligo-iso-adenilato sintetasa, a través de la liberación de ácido adenilico conduce a la inducción de una endonucleasa responsable del efecto antiviral.

En base a múltiples estudios reportados en la literatura, se recomiendan dosis de 2 millones de UI/día durante 10 dias consecutivos por administración intramuscular, para tratamiento del virus de papiloma humano (VPH) del cervix sobre todo persistente o recidivante.

La tasa de curación total de las lesiones es de 80 a 95% y las recidivas van de 1 a 13 %.

La administración parenteral de IFN B, por vía sistémica a dosificaciones diarias elevadas puede determinar un aumento de la temperatura corporal, astenia, mialgias, cefalea transitoria, náusea y vómito. Durante los tratamientos prolongados se han registrado leucopenia trombocitopenia, prolongación del tiempo de protrombina y taquicardia. Estos efectos son reversibles aún después de tratamientos prolongados.

El sistema molecular del interferon comprende 3 grupos de proteínas y glicoproteínas distintas antigenéticamente, denominadas Alfa, Beta y Gamma (1,2)

TIPOS DE INTERFERON

Los IFN Alfa y Beta constituían hasta el año de 1984, el grupo nominado "Interferon de tipo I". Ambos son producidos preferentemente por leucocitos, en el caso del interferon Alfa y fibroblastos, en el caso de IFN B. El IFN Gamma, conocido también como "Interferon de tipo II" o inmune, es producido por los linfocitos T.

Los IFN se pueden clasificar en función de diferentes criterios: tipo de receptor sobre el cual actúan, características estructurales de la molécula, propiedades fisicoquímicas, tipos de células que los originan, propiedades antigénicas, etc. (tabla 1).

Tabla N° 1 CARACTERISTICAS DE LOS INTERFERONES

CARACTERISTICAS	IFN ALFA	IFN B	IFN GAMMA
Sinónimo	Leucocitario	fibroblástico	Immune
Genes	23	1	1
Localización de los genes	Cromosoma 9	Cromosoma 9	Cromosoma 12
Subtipos	Más de 30	1	1
Estructura molecular	Proteína	Glicoproteína	Glicoproteína
No. de aminoácidos	166	166	146
Estabilidad	Acido estable	Ac. estable	No ácido estable.
Peso molecular pH=2	20 Kd	22 Kd	17 Kd
Células de origen	Leucocito Monocitos Macrófagos	fibroblasto Cels. epiteliales Macrófagos	Linfocito T

IFN B NATURAL : DIFERENCIAS CON IFN ALFA

El IFN B es una glicoproteína constituida por 166 aminoácidos, la cual se encuentra glicosilada al nivel del residuo de aspargina situado en la posición 80 de la cadena polipeptídica. Contiene un puente disulfuro. Su peso molecular es de aproximadamente 22 Kd. En el organismo humano existe un solo gen situado en el brazo corto del cromosoma 9 que regula su síntesis estrechamente.

Es de gran importancia, antes de evaluar las aplicaciones terapéuticas de los IFN analizar las diferencias en la biología de IFN B frente al IFN Alfa y el impacto de tales diferencias para su utilización en la clínica

Una primera diferencia es que el IFN B se produce en las células (fibroblastos) de todos los tejidos sólidos del organismo, mientras que el IFN Alfa se produce principalmente en leucocitos sanguíneas (3).

Esto significa que en el punto de entrada de un virus (aparato respiratoria, mucosas, tracto digestivo, ligado), el organismo responde, en primer lugar produciendo IFN B. Solamente, si aparece una viremia se puede producir IFN Alfa. Por lo tanto en IFN B se produce en estadios iniciales de la agresión viral, mientras que el IFN Alfa se produce en infecciones virales generalizadas (viremia) (4). Dado que los síntomas de una enfermedad viral se hace evidente en función del tipo de IFN producido en cada momento, se puede esperar que el IFN B estaría asociado a una sintomatología más moderada que la correspondiente al IFN B; este hecho ha sido observado en la clínica (5,6,7,8).

Una segunda diferencia es que el IFN B circula en muy pequeña cantidad por el torrente sanguíneo, ya que es captado por el sistema linfático y los tejidos periféricos.

Por lo tanto la acción del IFN B puede esperarse que sea más localizada que la del IFN Alfa (9,10) el cual circula por el torrente sanguíneo durante periodos de tiempo prolongados.

Una tercera diferencia es que los receptores celulares para el IFN no responden idénticamente a IFN B y Alfa (11,12,13). Ello puede explicar por que los pacientes refractarios a IFN Alfa aún responden a IFN B. Por otro lado los anticuerpos frente al IFN A no neutralizan al IFN B por lo que se podría tratar con IFN B a aquellos pacientes que han desarrollado anticuerpos frente al IFN Alfa (5).

Otra diferencia importante es el hecho de que los IFN Alfa más utilizados en la clínica son formas recombinantes producidas en E Coli. Tales proteínas producidas por bacterias son suficientemente diferentes de las proteínas humanas naturales, como para generar anticuerpos en los pacientes en tratamiento, especialmente cuando los tratamientos son prolongados. El IFN B producido en fibroblastos diploides es una proteína humana natural y por tanto con bajo potencial inmunogénico (13).

Otro aspecto que puede ser de interés es el hecho de que solo existe un 30% de homología en la secuencia de aminoácidos de la cadena polipeptídica entre los IFN s Alfa y B (4). Del mismo modo, existen otras características fisicoquímicas, como el hecho de ser una glicoproteína o su hidrofobicidad, las cuales condicionan su comportamiento farmacológico.

Así el IFN B presenta un catabolismo preferentemente hepático y en menor medida renal, frente al catabolismo fundamentalmente renal del IFN Alfa (4).

Por todas las propiedades antes descritas del IFN B frente al Alfa, podemos concluir que es un medicamento efectivo para tratar pacientes con enfermedades virales, sobre todo persistentes o recidivantes por su capacidad de activar células que han perdido respuesta a IFN Alfa.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La aplicación parenteral del Interferon Beta es un tratamiento efectivo y seguro en pacientes con virus del papiloma humano cervical y/o vaginal persistente o recidivante?

OBJETIVO

El propósito de este estudio es determinar la efectividad y la seguridad del Interferon Beta inyectado intramuscularmente en el tratamiento del VPH cervical y/o vaginal persistente o recidivante.

HIPOTESIS

VERDADERA : Es posible que la utilización de Interferon Beta intramuscularmente lleve a la desaparición de lesiones por VPH cervical y/o vaginal, sin efectos secundarios serios en la mayoría de los casos.

NULA : El Interferon Beta no reduce el tamaño ni lleva a la desaparición de las lesiones por VPH cervical y/o vaginal sin efectos secundarios serios en la mayoría de los casos.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevo a cabo en los meses comprendidos de abril a noviembre de 1994 en el departamento de colposcopia del Hospital de Ginecología y Obstetricia " Luis Castelazo Ayala", I.M.S.S., México D.F.

Se estudiaron dos grupos de pacientes :

En el primer grupo se estudiaron 23 pacientes a las cuales se les administró Interferon Beta intramuscular con el antecedente de haber recibido tratamiento previo solo o combinado para VPH y presentar VPH persistente o recidivante cervical y/o vaginal corroborado por citología, colposcopia e histopatología, 3 de estas pacientes se excluyeron del estudio por no contar con laboratorio y/o citología de control y una paciente no concluyo el esquema de Interferon Beta.

El segundo grupo constituido por 50 pacientes a las cuales se les administró placebo (ampollita de solución salina) intramuscular con el antecedente de VPH cervical y/o vaginal persistente o recidivante corroborado por citología, colposcopia e histopatología, 23 de estas pacientes no contaban con estudio de histopatología que corroborara el diagnóstico por lo cual se excluyeron.

Ambos grupos reunieron los siguientes criterios:

De inclusión :

Edad : 20 a 60 años.

Buena salud general.

Diagnóstico de VPH cervical y/o vaginal persistente o recidivante.

Tratamiento previo local o sistémico para VPH sin respuesta favorable Que aceptaran participar en el estudio.

No embarazadas.

De exclusión :

Pacientes embarazadas.

Pacientes con cualquier condición médica subyacente (por ejem. D.M.).

Pacientes con trastornos de la coagulación.

Pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco a estudiar.

Pacientes que reciban algún tratamiento del que se tiene conocimiento afecta la acción de Interferon Beta.

Pacientes que hayan sido expuestas a cualquier tratamiento sistémico inmunosupresor dentro de seis semanas previas al estudio.

Pacientes con historia de enfermedad cardíaca, embolismo pulmonar.

Pacientes con evidencia de disfunción hepática, renal o de médula ósea significativas, basándose en : Creatinina sérica mayor o igual a 2.0 mg/dl. Urea mayor o igual a 30 mg/l.
 Bilirrubinas totales mayor o igual a 1.5 mg/dl.
 TGO/TGP mayor o igual a tres veces el límite superior normal.
 Fosfatasa alcalina mayor o igual a 3 veces el límite superior normal
 Cuenta total de leucocitos menor de 3,000/mm³
 Cuenta plaquetaria menor de 100,000/mm³
 Pacientes que recibieron tratamiento para VPH, en forma inconstante.

Se administró Interferon Beta intramuscular a las pacientes del grupo 1 y de la misma manera placebo (solución salina) a las pacientes del grupo 2 de acuerdo al siguiente esquema:

PRIMERA SEMANA: 3 MUI por 5 días consecutivos + 2 días de descanso.

SEGUNDA SEMANA: 3 MUI por 5 días consecutivos + 2 días de descanso.

TERCERA SEMANA: 3 MUI por 5 días consecutivos + 2 días de descanso.

En ambos grupos se tomo control de laboratorio en las semanas 1, 2, 3, 7, 19 y 30 que incluyó Bh, tiempos de coagulación, plaquetas, E.G.O., P.F.H. tomando los limites fijados por nuestro hospital

Leucocitos: 5,000 a 10,000 mm³

Plaquetas: 150,000 a 400,000 mm³

TP 80 a 100 %

TPT 30 a 50 segundos

Glucosa 80 a 100 mg/dl

Urea 16 a 35 mg/dl

Creatinina 0.75 a 1.2 mg/dl

E.G.O. : Volumen 800 a 1,600 ml. Densidad 1,003 a 1035, Ph 6, proteínas negativas, glucosa negativa, acetona negativa, bilirrubina negativa, hemoglobina negativa. Sedimento menos de 10 leucocitos por campo.

Bilirrubina directa 0

Bilirrubina indirecta hasta 0.8 mg/dl

Proteínas totales 6 a 8 d/dl

Transaminasa glutámico oxalacética 8 a 40 U/ml

Transaminasa glutámico pirúvica 5 a 35 U/ml

Fosfatasa alcalina 13 a 40 UI/ml

En la semana 7, 19 y 30 se realizó citología, colposcopia y biopsia dirigida si fuera necesario.

Curación : a) Citología negativa en 2 o 3 ocasiones. b) colposcopia y biopsia negativa

Persistencia: Presencia de VPH antes de la semana 30.

La prueba estadística utilizada fue la de la Chi cuadrada.

RESULTADOS

La edad de las pacientes varió de 21 a 60 años con un promedio de 43 años para ambos grupos (tabla II).

En los antecedentes gineco obstétricos, la mayoría de las pacientes tenían de 4 a 6 gestaciones para el grupo I y de 0 a 3 para el grupo 2, (Tabla III).

El 100% de las pacientes del grupo 1 tenían de 1 a 2 compañeros sexuales; lo cual ocurrió en 25 pacientes (93%) del grupo 2.

En ambos grupos el tabaquismo positivo fue similar.

El tratamiento previo recibido en el grupo 1 fue: en 10 pacientes criocirugía, 3 pacientes con 5 fluorouracilo, 1 paciente con Interferon Alfa y 5 pacientes criocirugía + 5 fluorouracilo.

En el grupo 2: 16 pacientes criocirugía, 2 pacientes 5 fluorouracilo, 5 pacientes criocirugía + 5 fluorouracilo, 2 pacientes ácido tricloroacético, 1 paciente criocirugía + Acido tricloroacético y 1 paciente criocirugía + Interferon Alfa. En este grupo una paciente tenía antecedente de HTA, por VPH cervical persistente y continuaba con VPH vaginal persistente.

En el grupo 1, 14/19 pacientes (74%) presentaron sintomatología posterior a la aplicación del Interferon Beta, predominando la astenia en 28 % cefalea y mareos en 14% (tabla IV).

Las plaquetas, TP, TPT, bilirubinas, proteínas totales, E.G.O. se mantuvieron dentro de límites normales. El resto de parámetros de laboratorio sufrieron alteraciones leves, sobre todo en la semana 3 y 7, predominando elevaciones de glucosa, transaminasas y fosfatasa alcalina (tabla V). En una paciente la glucosa persistió elevada hasta la semana 19, volviendo a niveles normales a la semana 30. Una paciente presentó elevación de creatinina a la semana 3 y nuevamente a la semana 30. 2 pacientes presentaron TGO elevada desde la semana 3 hasta la 30.

La localización de la lesión para el grupo 1 fue en 9 pacientes cervical, en 8 vaginal y en 2 cervico-vaginal. En el grupo 2 se encontró a 16 pacientes con localización cervical, 4 vaginal y 7 cervico-vaginal.

Evaluando la curación a través de citología, colposcopia e histopatología encontramos que para el grupo 1 presentaron curación 8 pacientes en evaluación inicial a las 7 semanas; siendo para el grupo 2 de 0 pacientes en el mismo lapso de tiempo

La evaluación a las 19 semanas, mostró curación de 4 pacientes del grupo 1 y 5 pacientes del grupo 2 (tabla VI y VII y gráfica 1)

En la semana 30 en el grupo 1 ninguna paciente presentó curación y en el grupo 2 se observó curación en 3 pacientes.

La persistencia para el grupo 1 fue en 7 pacientes (37%); de las cuales 2 (11%) tenían lesión cervical, 3 (10%) vaginal y 2 (11%) cervico-vaginal. En el grupo 2, 19 pacientes (70%) presentaron persistencia, de las cuales 10 (37%) tenían lesión cervical, 3 (11%) vaginal y 6 (22%) cervico-vaginal.

Cuando se comparó la diferencia de porcentaje, se encontró que era 34% menor en el grupo 1; este predominio de persistencia en el grupo 2, analizado estadísticamente con Chi cuadrada muestra ser significativamente estadística con un valor de $p < 0.005$ (gráfica 2).

DISCUSION

El Interferon Beta es un glicoproteína que se produce en las células (fibroblastos) de todos los tejidos sólidos del organismo en estadios iniciales de la agresión viral (4).

La respuesta al tratamiento estuvo relacionada de acuerdo a la localización de la lesión. En cuanto a las lesiones cervicales 7/9 pacientes presentaron curación; para las lesiones vaginales 5/8 pacientes se curaron y las 2 pacientes con lesiones cervico-vaginales continuaron con persistencia durante el estudio, lo cual no coincide con Fallani M.G. y Col. (3), quienes reportan mala respuesta en las lesiones cervicales .

Quizá la buena respuesta observada tuvo relación con la edad de las pacientes, ya que el 69% tenían de 41 a 50 años de edad, en relación a lo que reporta Binder (1,17), quien considera que en pacientes menores de 35 años, la infección por VPH es mas agresiva por encontrarse en el cervix epitelio metaplásico inmaduro.

Schonfeld y col (16), reporta como efecto secundario predominante la cefalea y la debilidad, lo cual no concuerda con nuestros resultados, ya en relación a este punto, obtuvimos predominantemente astenia en un porcentaje del 28%, cefalea en un 14% , mareo en un 14% y dolor lumbar en un 10 %. El mismo autor reporta una respuesta completa en 51% de las pacientes, nuestro resultado obtenido fue mayor en un 63 %.

La alteración en los exámenes de laboratorio reportados por Stanley (18), son muy semejantes a los que obtuvimos; ya que nosotros encontramos alteraciones predominantes en la semana 3 y 7; sobre todo de glucosa (36%) y TGO (53%).

Otras alteraciones observadas fueron la urea en un 31%, la fosfatasa al calina en un 26%, la TGP en un 21 %, los leucocitos en 21% y la creatinina en un 11%, 2 pacientes presentaron TGO elevada desde la semana 3 persistiendo hasta la semana 30, a las cuales se les realizó interrogatorio dirigido a hepatopatías resultando negativo. Una paciente presentó elevación de la urea desde la semana 2 hasta la 19. Estas alteraciones en las pruebas de función hepática son debidas al catabolismo preferentemente hepático que presenta el Interferon Beta (1).

Los resultados de este estudio coinciden con lo descrito por Rusconi (14) y Domenico De Aloysio (15); en relación a la mejor respuesta al Interferon Beta en pacientes con persistencia a VPH ya que nuestra persistencia postratamiento fue del 37% con interferon B y 70% con placebo.

En conclusión el Interferon Beta es efectivo para lesiones de VPH persistente o recidivante, con reacciones secundarias leves y controlables.

BIBLIOGRAFIA

1. Pestka S, Langer AJ: Interferons and their actions. *Ann Rev Biochem*, 1987; 56: 727
2. Scott MG, Secher SD, Flowers D, Bate J, Cantell K, Tyrrell JDA: Toxicity of interferon. *Br Med J*, 1981; 282: 1345.
3. Fallani GM, Penna C, Sonni L, et al: trattamento della condilomatosi genitale femminile con beta-interferone per via intramuscolare. *Minerva Ginecol*, 1991; 43: 595.
4. Trofatter FK: Interferon. *Obstetrics Gynecol Clin North Am*, 1987; 14: 569.
5. Fujii T, Crum PC, et al: Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*, 1984; 63: 99.
6. Gall AS, Hughes EC, et al: Efficacy of human lymphoblastoid interferon in the therapy of resistant condyloma. *Obstet Gynecol*, 1986; 67: 643.
7. Grunebaum NA, Sedlis A, et al: Association of human papillomavirus infection with cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*, 1983; 62: 448.
8. Husseinzadeh N, Guoth GJ, Jayawardena SD: Subclinical cervicovaginal human papillomavirus infections associated with cervical condylomata and dysplasia. *J Rep Med*, 1994; 39: 777.
9. Vesterinen E, Meyer B, Cantell K, Purola E: Topical treatment of flat vaginal condyloma with human leukocyte interferon. *Obstet Gynecol*, 1984; 64: 535.
10. Kirby C: Interferon and genital warts: much potential, modest progress. *JAMA*, 1988; 259: 570.
11. Gall AS, Constantine L, Koukol D: Therapy of persistent human papillomavirus disease with two different interferon species. *Am J Obstet Gynecol*, 1991; 164: 130.
12. Borden CE, Hogan FT, Voelkel GJ: Comparative antiproliferative activity in vitro of natural interferons alpha and beta for diploid and transformed human cells. *Cancer Res*, 1982; 42: 4948.
13. Baron S, Tynning KS, Fleischmann R, et al: The interferons mechanisms of action and clinical applications. *JAMA*, 1991; 266: 1375.
14. Rusconi S, Agarossi A, Ravasi L, et al: Serum 2-5-oligoadenylate synthetase levels and clinical response to interferon beta therapy in women with genital human papillomavirus infection. *J Infect Dis*, 1994; 169: 112.

15. De Aloysio D, Miliffi L, Iannicelli T, Penacchioni P, Bottiglioni F: Intramuscular interferon beta treatment of cervical intraepithelial neoplasia II associated with papillomavirus infection. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1994; 73: 420.
16. Schonfeld A, Schatner A, Crespi M, et al: Intramuscular human interferon Beta injections in treatment of condylomata acuminata. *Lancet*, 1984; 12: 1038.
17. Binder AM, Cates WG, Valnicsek JS, et al The changing concepts of condyloma. *Am J Obstet Gynecol*, 1985; 151: 213.
18. Gall AS, Hughes EC, Trofatter K: Interferon for the therapy of condyloma acuminatum. *Am J Obstet Gynecol*, 1985; 153: 157.

Tabla II

Edad	Grupo I		Grupo II	
	Nº	%	Nº	%
21 - 30 años	1	5.0	2	7.4
31 - 40 años	4	21.0	12	44.5
41 - 50 años	13	69.0	8	29.6
51 - 60 años	1	5.0	5	18.5
Total	19	100.0	27	100.0
Rango 21 a 60 años	X= 43.3		X=43.0	

Tabla IV. Efectos secundarios

Sintomatología	Número	Porcentaje (%)
Astenia	6	28
Somnolencia	2	7
Cefalea	4	14
Dolor lumbar	3	10
Disnea leve	3	10
Mareos	4	14
Cuadro gripal	1	3
Visión borrosa	2	7
Nausea	2	7

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Tabla V. Exámenes de laboratorio alterados

Examen	Semanas						Nº	%
	1	2	3	7	19	30		
Leucopenia	0	0	0	3	1	0	4	21
Hiperglucemia	1	1	0	4	1	0	7	36
Urea elevada	0	1	3	1	1	0	6	31
Creatinina elevada	0	0	1	0	0	1	2	11
TGO elevada	0	0	2	4	2	2	10	53
TGP elevada	0	0	3	0	1	0	4	21
FA elevada	0	0	1	4	0	0	5	26

* 6 pacientes tuvieron mas de una alteración

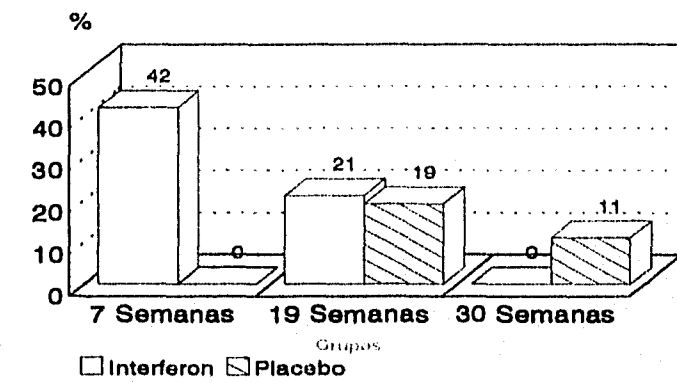
Tabla VI. Curación después del tratamiento con Interferon Beta

Localización	7 semanas		19 semanas		30 semanas			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Cervical	9	47	6	32	1	5	0	0
Vaginal	8	42	2	10	3	16	0	0
Cervico - vaginal	2	11	0	0	0	0	0	0
Total	19	100	8	42	4	21	0	0

Tabla VII. Curación después del tratamiento con Placebo

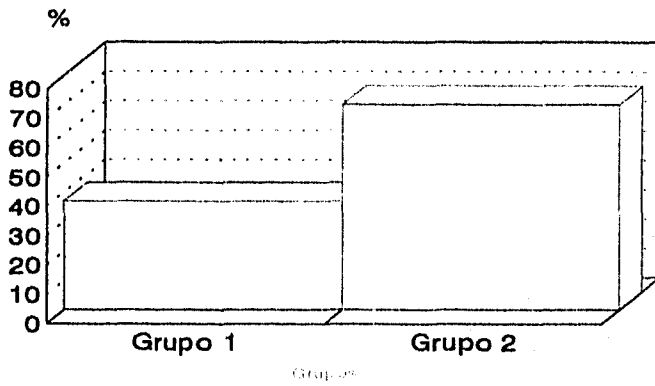
Localización	7 semanas		19 semanas		30 semanas	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Cervical	16	59	0	0	3	11
Vaginal	4	15	0	0	1	4
Cervico - vaginal	7	26	0	0	1	4
Total	27	100	0	0	5	19

CURACION A VPH



Gráfica N° 1

PERSISTENCIA A VPH



Gráfica N° 2