

11236

32

2ij



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL  
" 20 DE NOVIEMBRE "  
I. S. S. T. E.

TRATAMIENTO DE LA PAPILOMATOSIS  
RECURRENTE EN VIAS RESPIRATORIAS  
CON INTERFERON a 2b RECOMBINANTE

**TESIS DE POSTGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN:

**OTORRINOLARINGOLOGIA**

P R E S E N T A :

**DR. FERMIN ROBLEDO FLORES**

ASESOR DE TESIS :

DR. ARTURO ANGEL CORTES FIGUEROA

DR. HECTOR RAMIREZ OJEDA

DR. ENRIQUE TELLEZ DIAZ



**ISSSTE**

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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.

*[Signature]*  
DR. ARTURO ANGEL CORTES FIGUEROA  
ASESOR DE TESIS

*[Signature]*  
DR. HECTOR RAMIREZ OJEDA  
JEFE DEL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA

*[Signature]*  
DR. ENRIQUE TELLEZ DIAZ  
JEFE DEL SERVICIO DE NEUMOLOGIA Y CIRUGIA DE TORAX

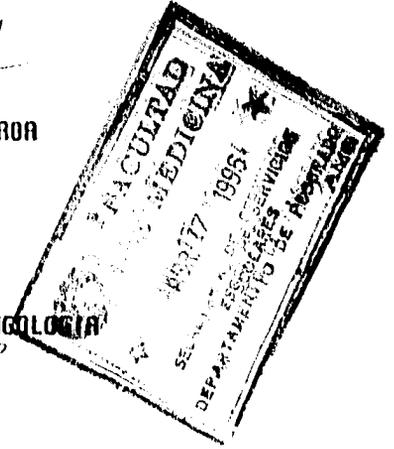
*[Signature]*  
DR. ROBERTO REYES MARQUEZ  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA DE CIRUGIA

*[Signature]*  
DRA. AURA ERAZO URILLE  
COORDINADORA DE INVESTIGACION

*[Signature]*  
DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA

*[Signature]*  
DR. CARLOS CARRALLER BUIERA  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

I. S. S. S. T. E.  
SUBDIRECCION GRAL. MEDICA  
FEB. 26 1993  
JEFATURA DE LOS SERVICIOS DE  
ENSEÑANZA E INVESTIGACION



## RESUMEN

Se trata de un estudio prospectivo en 10 pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de papilomatosis recurrente en vías respiratorias, los cuales fueron tratados con Interferón  $\alpha$  2b recombinante a una dosis de  $4 \times 10^6$  UI por  $m^2$  de superficie corporal (SC), vía intramuscular dos veces por semana, con controles periódicos clínicos y de laboratorio cada mes y endoscópicos cada 4 meses. La finalidad del estudio fue la de mejorar las condiciones clínicas de los pacientes con papilomatosis recurrente y reducir el número de cirugías. El lapso de recurrencias de la enfermedad durante el tratamiento fue de  $15 \pm 4.2$  meses (promedio), contra  $5.8 \pm 3.2$  meses (promedio), antes del tratamiento. El 30 % de los pacientes no requirieron de resección mecánica. El 50 % requirió de una resección mecánica. El 20 % no respondió al tratamiento. No hubo significancia estadística para los síntomas antes y durante el tratamiento. Los efectos colaterales más frecuentes, fueron malestar general 92.4 % de los pacientes, hipertermia 68.4 %, náusea 64.2 %, hipoxemia 63.9 % y cefalea 27.4 %. Se encontró que en el 57.9 % de los pacientes se alteró de forma moderada el estado funcional de las actividades cotidianas y en forma severa el 42.1%, en las primeras 48 horas post-administración. La transaminasa-glutámico oxalacética, transaminasa-glutámico pirúvica, deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina, en algunos pacientes se elevaron en no más del doble de su rango normal. Concluimos que el Interferón  $\alpha$  2b recombinante retrasa el lapso de recurrencia de los papilomas de la vía respiratoria que requieren de tratamiento quirúrgico, disminuyendo la frecuencia de estas. El medicamento presenta efectos colaterales que afectan el estado funcional de las actividades cotidianas de moderado a severo, en las primeras 48 horas. En nuestro país son pocos los estudios que se han realizado con este medicamento, debido a su alto costo.

## INDICE

INTRODUCCION .....	1
MATERIAL Y METODOS.....	4
RESULTADOS.....	6
DISCUSION.....	8
CONCLUSIONES.....	10
CUADROS Y FIGURAS.....	11
BIBLIOGRAFIA.....	17

## INTRODUCCION

La papilomatosis recurrente respiratoria, se caracteriza por un crecimiento epitelial y benigno que produce obstrucción principalmente de laringe requiriendo de resecciones quirúrgicas repetidas. El padecimiento afecta a los niños en los primeros 3 años de vida, progresando la enfermedad en no pocos casos hasta la etapa adulta y en otros existe regresión espontánea al entrar a la pubertad. Se conocen dos categorías clínicas de la enfermedad basados en la edad de comienzo de la papilomatosis, la Juvenil que se presenta antes de los 12 años de edad y la papilomatosis del adulto que se presenta después de los 18 años de edad, siendo la más agresiva la categoría Juvenil. El agente etiológico es el papilomavirus humano (PVH), y los tipos más frecuentemente, relacionados a la papilomatosis son: 6, 11, 16 y 18. Siendo los tipos 6 y 11, los más comunes en ambas categorías clínicas, encontrándose también, en los condilomas genitales de los adultos y por lo tanto se considera que la transmisión del virus al recién nacido durante el parto sea la vía de contagio más probable. Se han reportado 4 subtipos del PVH 6 que son el c, d, e y f. El PVH 6c y 11 son los que mayor severidad clínica y diseminación causan en los pacientes. La enfermedad puede afectar todo el tracto respiratorio desde nariz, laringe, tráquea, bronquios y alveolos incluyendo boca, paladar y esófago. La estructura más comúnmente afectada es la laringe, principalmente a nivel de la comisura anterior de las cuerdas vocales, siguiéndole en frecuencia la supraglotis y por último la subglotis, muy rara vez se afectan; bronquios y alveolos, observándose hasta en un 2 % de los casos. Se ha referido que al realizar la traqueotomía por obstrucción laringea, ocurra diseminación de las lesiones a traquea, pero esto no ha sido del todo comprobado, ya que existe diseminación sin antecedente de traqueotomía. El diagnóstico preciso se realiza por laringoscopia (1,2).

Los síntomas más comunes son disfonía progresiva, estridor, disnea e infecciones de las vías respiratorias. Para el tratamiento médico de la papilomatosis se ha reportado el uso de fármacos como son el citosin-arabinosido, 5 fluoracilo tópico, estrógenos, esteroides, resina de podofilina, antitumorales como el aciclovir o la ribavirina, antibióticos como el clorhidrato de tetraciclina y la vacuna autógena. Dentro de las técnicas quirúrgicas se ha reportado el uso de la criocirugía, electrocauterización y la resección con pinzas de copas, más recientemente el láser dióxido de carbono, siendo estos dos últimos procedimientos los que mejores resultados han dado (3,4,5).

Se ha reportado el uso de Interferón para el tratamiento de la papilomatosis respiratoria, el cual fué descubierto por los virologos interesados en la supresión de la replicación viral. Existen tres tipos de Interferón, que es un polipéptido producido en el ser humano, con funciones inmunomodulatorias. El  $\alpha$  Interferón y el  $\beta$  Interferón son producidos por los

leucocitos y fibroblastos respectivamente, en respuesta a infecciones virales o bacterianas, el Interferón Inmune o  $\gamma$  es producido por los linfocitos T, luego de ser estimulados por antígenos, mitógenos u otras linfocinas.

El mecanismo de acción del Interferón aún no está bien claro, pero se conoce que modula la función celular de los macrófagos y de las células asesinas naturales (NK), incrementando la fagocitosis y la citotoxicidad de las subpoblaciones de linfocitos.

Las compañías farmacéuticas han desarrollado varios métodos para producir los Interferones. El Interferón  $\alpha$  N-1 (WELLFERON), se aísla del sobrenadante de cultivos de células linfoblásticas sujetas a estimulación viral y el Interferón  $\alpha$  2b, se obtiene con técnicas de recombinación de DNA en cultivos de E. Coli obteniendo proteínas altamente purificadas (6,7,8).

Existen diferentes esquemas de tratamiento para la papilomatosis recurrente de vías respiratorias, entre estos se han usado los siguientes:  $3 \times 10^6$  UI, 3 veces por semana, incrementando se la dosis, hasta respuesta clínica sin pasar de  $6 \times 10^6$  UI. Otro esquema refiere iniciar con  $2 \times 10^6$  por  $m^2$  de SC, 3 veces por semana, estas dosis se han usado para el Interferón  $\alpha$  2b recombinante y su vía de aplicación es la intramuscular. Para el caso del Interferón  $\alpha$  N-1 se reportan dosis intravenosas por infusión continua durante tres días sucesivos de 15 megaunidades por  $m^2$  cada 24 horas, siguiendo una aplicación subcutánea de 2 megaunidades por  $m^2$  durante 6 meses. El aumento o disminución de la dosis depende del grado de respuesta al tratamiento, el cual es valorado por estudio endoscópico de las lesiones cada 3 a 4 meses, también, depende de las elevaciones enzimáticas y de biometría hemática que se les realiza durante la aplicación del medicamento. El tratamiento es variable y va de un año y medio a tres años, habiendo reportes de hasta cinco años de tratamiento. Los efectos colaterales más comunes son hipertermia, fatiga, náusea y vómito, más raramente aparecen datos de neurotoxicidad como son crisis convulsivas, dentro de las alteraciones del laboratorio se encuentran; principalmente elevaciones de la TGO, TGP, Fosfatasa alcalina, leucopenia, trombocitopenia y proteinuria.

Se ha reportado, que durante el tratamiento con el Interferón hay éxito en el 50 % de los casos, mejoría en el 25 %, y en el resto sin cambios en las lesiones. También se reporta que al suspender el tratamiento con Interferón puede haber recidiva de los papilomas en un lapso de 3 meses y otros reportes mencionan que con tratamientos prolongados de un año y medio a tres años, la recidiva al suspender el tratamiento se prolonga, o esta no se presenta (9,10,11).

Para el presente trabajo la hipótesis fue: "Si el Interferón  $\alpha$  2b recombinante es un fármaco con propiedades antiproliferativas, antivirales e inmunomoduladoras entonces reducirá la progresión del crecimiento de los papilomas en vías respiratorias". Por lo que, el objetivo principal fue evaluar la eficacia del tratamiento con Interferón  $\alpha$  2b recombinante en pacientes con diagnóstico de papilomatosis recurrente de vías respiratorias. Buscando el beneficio clínico del enfermo, así como optimizar recursos para el Instituto, reduciendo el número de cirugías en estos pacientes.

## MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo se realizó del 10. de Junio de 1993 al 31 de agosto de 1995, se evaluaron 10 pacientes captados de la consulta externa de los servicios de Otorrinolaringología y Neumología del C.M.N."20 DE NOVIEMBRE". En pacientes que reunieron los siguientes criterios: ser mayores de 2 años de edad, diagnóstico histopatológico de papilomatosis, tener resecciones quirúrgicas previas, estudios de laboratorio que incluyen; biometría hemática, cuenta de plaquetas, tiempos de coagulación, transaminasa glutámico-pirúvica, transaminasa glutámico-oxalacética, deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina, con rangos de valores dentro de límites normales, uso de método anticonceptivo seguro en el caso de mujeres en edad fértil y con vida sexual activa y autorización firmada del consentimiento informado para la aplicación del Interferón. Se realizó también un examen físico el cual debería ser normal. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: embarazo o síndrome premenopáusico, enfermedades concomitantes como diabetes mellitus, hipertensión arterial y cardiopatías, tratamiento con antiarrítmicos o cardiotrópicos, o terapia antiviral previa al estudio. Los criterios de eliminación fueron; embarazo, enfermedad concomitante de recién diagnóstico, inasistencia a las evaluaciones, fallecimiento durante el estudio por causa ajena a la enfermedad y que no reúnan al menos un año de tratamiento.

A los pacientes se les asignó un número progresivo conforme se registraron en el protocolo anotando nombre, edad, cédula, dirección, teléfono, y en cuanto al padecimiento se registró la edad en que el paciente inicia con la enfermedad, tiempo de lapso de recurrencias en que se requirió tratamiento quirúrgico, tiempo de evolución con la enfermedad, número total de cirugías previas al tratamiento con Interferón. También, se valoró la disfonía, limitación de las actividades y dificultad respiratoria, como ausente, leve, moderado y severo antes de la aplicación del Interferón, posteriormente se realizó estudio endoscópico de la vía respiratoria con un panendoscopio marca Pentax y un fibrobroncoscopio marca Olympus. Se inició el tratamiento con Interferón  $\alpha$  2b recombinante, a una dosis de:  $4 \times 10^6$  UI por  $m^2$  de SC, por vía intramuscular, dos veces por semana, con un intervalo de aplicación no menor de tres días entre cada dosis. Se realizaron evaluaciones mensuales de los síntomas clínicos de la enfermedad, estudios de laboratorio, así como valoración de los efectos colaterales del Interferón y su grado de afectación del estado funcional de las actividades cotidianas del paciente. Los cuales se clasificaron en: Grado 0; ausencia de efectos colaterales. Grado I; efectos colaterales con moderada afectación del estado funcional de las actividades cotidianas. Grado II, efectos colaterales con severa afectación del estado funcional de las actividades cotidianas. Y grado III, efectos colaterales graves (neurotoxicidad).

El estudio endoscópico de la vía respiratoria se realizó cada 4 meses. Al final del estudio se valoró el tiempo de lapso de recurrencias que requerían tratamiento quirúrgico durante el tratamiento con Interferón.

Para el análisis estadístico se realizaron estudios de tendencia central para los datos epidemiológicos y exacta de Fischer para la evaluación de los síntomas del padecimiento antes y durante el tratamiento con Interferón.

## RESULTADOS

De los 10 pacientes se tuvieron 6 niños y 4 adultos, la edad promedio de los niños fue de  $7.6 \pm 2$  años y en adultos de  $29 \pm 10.8$  años.

La edad promedio de inicio de la papilomatosis de vías respiratorias es de  $3 \pm 1.9$ , con un rango de 1 a 6, y una moda de 2 años. El tiempo promedio de la evolución de la enfermedad en todos los pacientes es de  $13.1 \pm 11.8$ , con un rango de 3 a 40 años.

Se dividieron en 3 grupos, de acuerdo al lapsos de recurrencia del padecimiento: En el 1er. grupo se integro con aquellos que presentaron recurrencias antes de los 3 meses, que son los pacientes con los números; 2, 6 y 10. En el 2o. grupo los que presentan lapsos de recurrencia cada 6 meses, que son los pacientes; 1, 3, 4 y 7. Y en el 3er. gpo. los que presentan recurrencias más allá de los 6 meses, que son los pacientes con los números; 5, 8 y 9. Cuando se presentó la recurrencia de la papilomatosis, se manejó por resección mecánica. El lapso de recurrencia promedio fué de  $5.8 \pm 3.2$ , con un rango de 1.7 a 12.6 meses (Cuadro 1).

Durante el tratamiento con Interferón  $\alpha$  2b recombinante el lapso de recurrencia, de la papilomatosis fué en promedio de;  $15.6 \pm 4.2$  meses de iniciado éste, con una moda de 14 y mediana de 17 meses. Encontramos que el Interferón prolonga el lapso de recurrencia (Fig. 1). Los pacientes 7, 8 y 9 no han requerido de resección mecánica, desde el inicio del tratamiento con Interferón con una evolución de; 10, 20 y 15 meses respectivamente. En el paciente número 1; presentó diseminación a bronquios de grueso calibre antes del tratamiento, la cual se extendió, aún con la aplicación de Interferón, a bronquios de pequeño calibre, requiriendo de traqueotomía. Sin embargo, no se ha realizado resección mecánica debido a que no hubo crecimiento de los papilomas a nivel laríngeo. En el paciente número 2, no se observó respuesta clínica al tratamiento con Interferón, el cual presentó afección en larínge y traquea previo al tratamiento.

En la figura 2 se observa; el tiempo en que se presentó la recurrencia del padecimiento en los pacientes; 1, 3, 4, 5 y 10, durante el tratamiento con Interferón, el cual corresponde al final de la 1a. columna y la 2da. columna el tiempo en meses posteriores a la resección mecánica, que han permanecido sin recurrencia, continuando con el tratamiento.

En cuanto a los síntomas valorados antes y durante el tratamiento con Interferón, encontramos que hubo pequeñas diferencias, las cuales fueron sometidas a análisis estadístico por medio de la prueba; exacta de Fischer, sin demostrarse significancia

estadística alguna entre estos (cuadro II).

De las 150 aplicaciones de Interferón en promedio por paciente, se reportaron la presencia de los siguientes efectos colaterales, durante las primeras 24 a 48 horas posteriores a la dosis: Malestar general un 92.4 % de las aplicaciones, hipertermia en el 68.4 %, náusea 64.2 %, hiporexia 63.9 % y cefalea en el 27.4 % (fig. 3). La taquicardia se presentó en el paciente 5 debido a una duplicación inadvertida de la dosis. Los pacientes 6 y 7 presentaron caída parcial de pelo y también, pérdida de peso secundaria a hiporexia, la cual se trató insistiendo en la alimentación, ésta pérdida de peso no fue mayor de 3 kg.

La totalidad de los pacientes, presentaron alteraciones del estado funcional de las actividades cotidianas; en el 57.9 % fueron Grado I (efectos colaterales con moderada afectación de estado funcional de las actividades cotidianas), y en el 42.1 % Grado II (efectos colaterales con severa afectación del estado funcional de las actividades cotidianas). El Grado 0 (que es la ausencia de efectos colaterales) y el Grado III (que son efectos colaterales de neurotoxicidad), no se presentaron en los pacientes (Fig. 4).

Algunos pacientes presentaron ligeras elevaciones de las enzimas; transaminasa glutámico-pirúvica (TGP), transaminasa glutámico-oxalacética (TGO), deshidrogenasa láctica (DHL) y fosfatasa alcalina (FA), las cuales no se elevaron más de dos veces, de su rango normal. La FA se elevó moderadamente en 3 de 6 niños, mientras que en los adultos no se observó alteración alguna.

## DISCUSION

Los 10 pacientes de nuestro estudio se les clasificó en categoría clínica de papilomatosis Juvenil ya que todos iniciaron la enfermedad antes de los 12 años, en promedio de los 3 años de edad (5).

De los diferentes esquemas de dosificación, reportado para el Interferón  $\alpha$  2b recombinante, uno de los más aceptados es el uso de  $3 \times 10^6$  UI, tres veces por semana. La dosis se eleva de acuerdo a la respuesta que el paciente presenta, por control endoscópico de las lesiones. Se reporta que de 12 pacientes, 7 presentan remisión completa, 4 remisión parcial y 1 con respuesta mínima manejando a estos pacientes de 1 a 5 años, Strander y cols. (1).

En nuestro estudio usamos la dosificación de;  $4 \times 10^6$  UI, por  $m^2$  de SC, aplicados 2 veces por semana, vía Intramuscular, la cual, no fué modificada durante el estudio, Independientemente de la respuesta al medicamento.

Se han encontrado lapsos de remisión completa de la enfermedad a la dosis de  $3 \times 10^6$  UI, tres veces por semana, estos lapsos se reportan de 5 a 14 meses Mullooly y cols (1). Encontramos en nuestro estudio que el lapso de recurrencia del padecimiento fue de un promedio de  $15.6 \pm 4.2$  meses durante del tratamiento con Interferón, a diferencia del estudio anterior solamente se frenó el crecimiento y proliferación de los papilomas, pero en ningún caso se presentó involución de estos.

El paciente 1 con lesión inicialmente en laringe, traquea y bronquios de gran calibre y el 2 con lesión inicial en la laringe y dos tercios de la traquea, no presentaron respuesta al tratamiento con Interferón, a la dosis de  $4 \times 10^6$  UI por  $m^2$  de SC, en varios estudios cuando un paciente no respondía al tratamiento la dosis se incrementaba hasta lograr respuesta sin pasar de la dosis máxima de  $8 \times 10^6$  UI a la semana (1, 2 y 9).

Es importante mencionar que no se realizó tipificación del virus del papiloma humano en nuestros pacientes, Steinberg y cols (11), mencionan que no hay relación entre el tipo de virus de papiloma humano y la respuesta al tratamiento con Interferón.

El tiempo a largo plazo con interferón es variable reportándose de uno y medio a tres años y en algunos casos hasta 5 años, refiriéndose que con tiempos a largo plazo de tratamiento, al suspender el Interferón, las recurrencias son raras y en tratamientos a corto plazo al suspender el medicamento las recurrencias aparecen en lapso de tres meses (1,3)

Los síntomas más comunes son los relacionados al cambio de la voz y a la obstrucción respiratoria según Irwin y cols (5). Durante el tratamiento con Interferón se han referido cambios de los síntomas, aunque, no está bien detallado por Frausto y cols (10). Encontramos que en nuestros pacientes no hubo diferencia estadística significativa de los síntomas, antes y durante el tratamiento con Interferón, quizás la disminución o ausencia de los síntomas que nuestros pacientes refirieron, fue debido en parte, a una reacción positiva, provocada por el personal médico interesado y el paciente que busca curación de su padecimiento.

La distribución anatómica del papiloma durante el tratamiento con Interferón, según un estudio realizado por Lusk y cols, reportó ausencia de lesiones en un 50 % de los pacientes, mejoría en el 25 % y continuo con enfermedad severa el 25% (9). En nuestro estudio el 30 % (pacientes 7, 8 y 9) con un promedio de 17.7 meses de tratamiento, no requirieron de resección mecánica, el 50 % (pacientes 3, 4, 5, 6 y 10) con un promedio de 19.8 meses de tratamiento, requirieron de una resección mecánica y el 20 % (pacientes 1 y 2) con un promedio de 19 meses de tratamiento no respondieron a este.

En cuanto a los efectos colaterales del medicamento la hipertermia y astenia son más comúnmente reportados. Dentro de las elevaciones enzimáticas, las más frecuentes son la TGO y TGP. La fosfatasa alcalina, aunque también se sabe que se eleva, esto no es muy común (1, 2). Frausto y cols, reportan en su estudio como síntomas comunes a la hipertermia y astenia, durante el tratamiento, al igual que la elevación de las transaminasas, las cuales se elevaron un 100% del valor normal, en el 30% de sus pacientes (10). En nuestro estudio los síntomas más comunes fueron malestar general, hipertermia, náusea, hiporexia y cefalea en orden de frecuencia, corresponden a lo encontrado por otros autores, en cuanto a las alteraciones enzimáticas, en nuestro estudio fueron muy esporádicas, elevándose la TGO, TGP, DHL y FA, ésta última llamó la atención, su elevación en niños, esto pudiera ser debido a la etapa de crecimiento por la cual cursan, más el efecto del Interferón (13).

Escajadillo J., refiere que en los adultos, los efectos colaterales son mejor tolerados y en general hay mejor respuesta a éstos durante tiempos prolongados de tratamiento con Interferón (4). En nuestro estudio, todos los pacientes presentaron efectos colaterales, alterándose el estado funcional de las actividades cotidianas en forma moderada en el 57.9%, de los pacientes y de forma severa en el 42.1 %, en ningún caso fué severo (neurotoxicidad), como han reportado otros autores (14).

También, debemos mencionar que existen artículos publicados que ponen en duda los beneficios del Interferón (12).

## **CONCLUSIONES**

**El Interferón retrasa el lapso de recurrencia de los papilomas en la vía respiratoria, que requiere de tratamiento quirúrgico, por lo tanto disminuye la velocidad de crecimiento de estos.**

**No hay significancia estadística, en cuanto a la modificación de los síntomas producidos por los papilomas en la vía respiratoria durante el tratamiento con Interferón.**

**Todos los pacientes tratados con Interferón  $\alpha$  2b recombinante, presentaron efectos colaterales, que afectaron el estado funcional de las actividades cotidianas de moderada a severa en las primeras 24 a 48 horas de aplicado el medicamento.**

**El Interferón no es un tratamiento único para la papilomatosis recurrente de vías respiratorias, por lo tanto debe ser manejado en combinación con la resección mecánica.**

**Características de la Papilomatosis Recurrente en vías respiratorias de los pacientes  
antes del tratamiento con Interferón**

No. Paciente	Edad de inicio de padecimiento (años)	Tiempo de evolución del padecimiento ( años )	Núm. de cirugías previas al tx. con interferón	Lapso de recurrencia (meses)
1	85	17	75	86
2	86	28	19	81.7
3	85	83	14	86
4	82	85	12	85
5	81	89	38	87.3
6	85	48	65	82.8
7	81	22	58	85
8	82	88	16	89
9	82	83	21	12.6
10	82	84	88	82.7

**CUADRO 1 :** A los pacientes se les asignó un número progresivo conforme se registraron en el protocolo y se anotaron los datos del padecimiento antes de iniciar el tratamiento con interferón. El lapso de recurrencia corresponde también al tiempo en que se requirió resección mecánica de los papilomas.

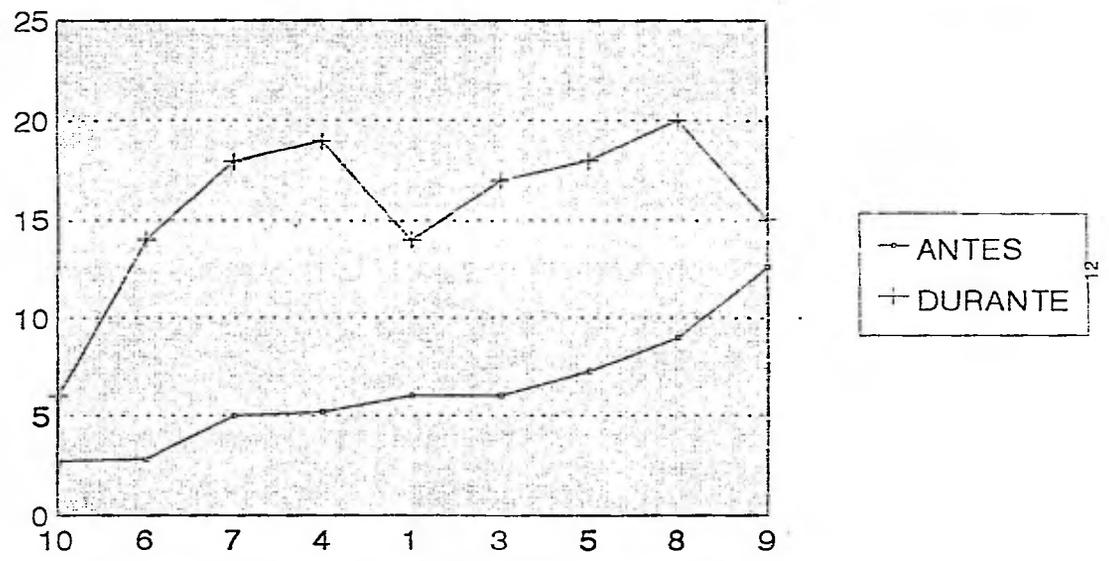
**Características de la Papilomatosis Recurrente en vías respiratorias de los pacientes  
antes del tratamiento con interferón**

<b>No. Paciente</b>	<b>Edad de inicio de padecimiento (años)</b>	<b>Tiempo de evolución del padecimiento ( años )</b>	<b>Núm. de cirugías previas al tx. con interferón</b>	<b>Lapso de recurrencia (meses)</b>
1	85	17	75	86
2	86	28	19	81.7
3	85	83	14	86
4	82	85	12	85
5	81	89	38	87.3
6	85	48	65	82.8
7	81	22	58	85
8	82	88	16	89
9	82	83	21	12.6
10	82	84	88	82.7

11

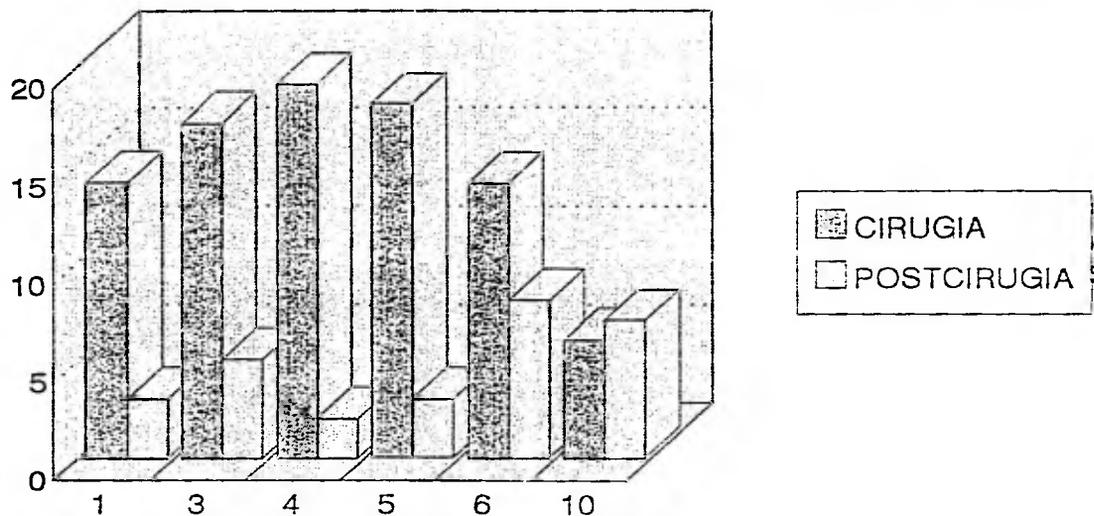
**CUADRO 1 :** A los pacientes se les asignó un número progresivo conforme se registraron en el protocolo y se anotaron los datos del padecimiento antes de iniciar el tratamiento con interferón. El lapso de recurrencia corresponde también al tiempo en que se requirió resección mecánica de los papilomas.

Fig.1 COMPARACION DEL LAPSO DE RECURRENCIAS DE PAPILOMAS ANTES Y DURANTE EL TRATAMIENTO CON INTERFERON



Se observa el intervalo de recurrencia de papilomas antes y durante el tratamiento con interferon.

Fig. 2: LAPSO DE TIEMPO DURANTE EL TRATAMIENTO CON INTERFERON ANTES Y DESPUES DE UNA NUEVA RESECCION QUIRURGICA



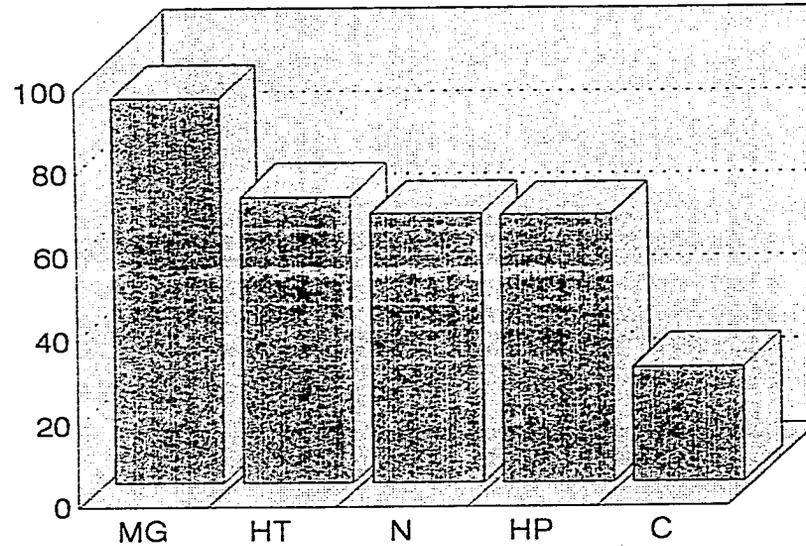
Se muestra a los pacientes que requirieron resección quirúrgica, al final de la 1ra. barra se indica el momento de la cirugía durante el tratamiento y la 2da. barra el tiempo de tratamiento sin cirugía.

**Comparación de los síntomas antes y durante el tratamiento con Interferón**

Núm. de Paciente	Dificultad respiratoria		Limitación de la actividad		Disfonia	
	Previa	Durante	Previa	Durante	Previa	Durante
1	2	3	2	3	1	2
2	1	0	0	0	1	0
3	0	1	0	1	2	2
4	1	1	1	0	2	1
5	1	1	0	0	1	1
6	1	1	1	0	1	1
7	1	0	1	0	2	1
8	0	0	0	0	2	1
9	1	0	0	0	1	1
10	0	0	0	0	1	1

**CUADRO II:** Se realizó escala numérica para los datos clínicos del padecimiento por entrevista directa en la cual se preguntó el síntoma, asignán dose para ausente 0, leve 1, moderado 2 y severo 3. Hubo pequeñas diferencias en los síntomas sin tener significancia estadística.

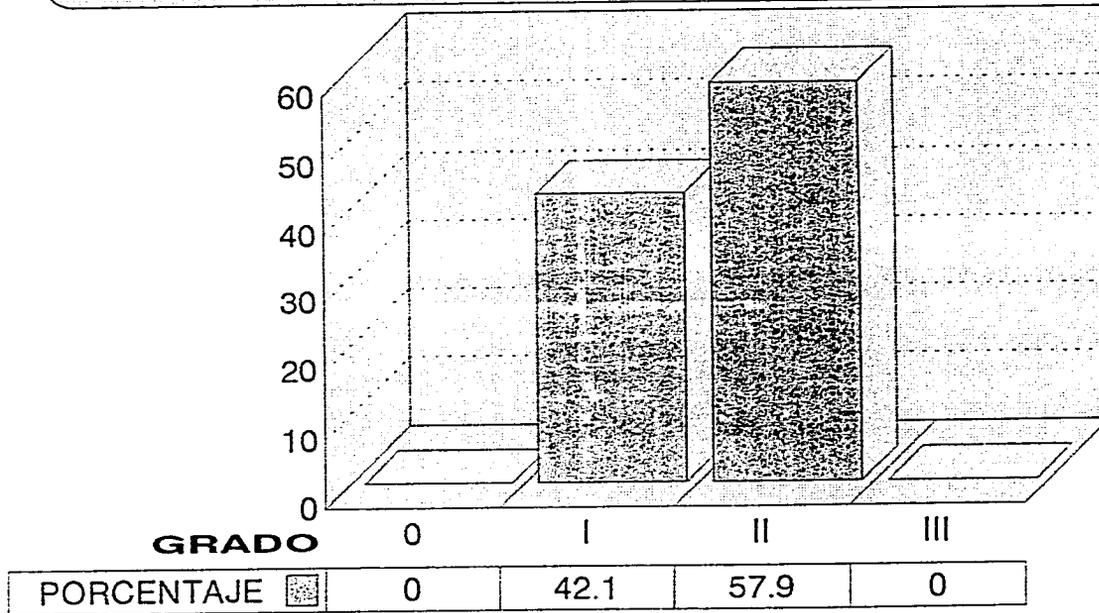
Fig. 3: EFECTOS COLATERALES DURANTE EL TRATAMIENTO CON INTERFERON



PORCENTAJE	92.4	68.4	64.2	63.9	27.4

MG=Malestar general. HT=Hipertermia. N=Naúsea. HP=Hiporexia C=Cefalea.

Fig. 4: AFECCION DEL ESTADO FUNCIONAL DE LAS ACTIVIDADES COTIDIANAS EVALUADA EN GRADOS



Grado 0 = Ausencia de efectos colaterales. Grado I = Moderada afección del estado funcional de las actividades cotidianas. Grado II = Severa afección del estado funcional. Grado III = Afección grave (Neurotoxicidad).

## BIBLIOGRAFIA

1. Mullooly MU, Abramson LA, Steinberg MB, Horowitz SM: Clinical Effects of alpha Interferon dose variation on laryngeal papillomas. *Laryngoscope* 1988; 98:1324-1329.
2. Bruce NB, Gatenby AP, Kitchen R., Harrison H, Cameron K and Basten R: Alpha Interferon (wellferon) as adjunctet to standard surgical therapy in the management of recurrent, respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1988,97: 376-388.
3. Endres AD, Bauman MN, Burke D, Smith HJR: Acyclovir in the treatment o recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1994, 103: 301-305.
4. Escjadillo JA. Tumores Laringeos. En: Escjadillo JA: Oídos , Nariz , Garganta y Cirugía de Cabeza y Cuello, pp 557-559, El Manual Moderno, S.A., de C.U., México, D.F,1991.
5. Irwin CB, Hendrickse AW, Pincott RJ, Bailey MC, Evans G: Juvenile Laryngeal papillomatosis. *The Journal of Laryngology and Otology.* 1986; 100: 435-445.
6. McNalley HB. Principios de Inmunofarmacología. En:Goth R: Farmacología clínica,p 573. Editorial Medica Panamericana. S.A., México, B.F. 1990.
7. Sydney ES. Medicamentos y el Sistema inmunitario. En: Katzung GB: Farmacología Básica y Clínica, p 733, El Manual Moderno S.A. de C.U. México D.F.1987.
8. Nalman BI, Doyle TR, Ruben JR, Kadish SA: Natural cytotoxicity and Interferon production in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1984; 93: 483-487..
9. Lusk PR, McCabe FB, Mikhon HJ: Three-year experience of treating recurrent respirator papilloma with Interferon. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1987;96: 158-161.

10. Fraustro AF, Peña GJ, Butron PL, Lee KM: Papilomatosis laríngea e Interferon. Anales de Otorrinolaringología Mexicana. 1991,HHHUI (3) : 265-269.

11. Steinberg MB, Gallagher T, Stoler M, Abramson LA: Persistence and expression of human papillomavirus during Interferon Therapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1988;114: 27-32.

12. Hoaly BG, Gelber DA, Trowbride LR Grundfast MK, Ruber JR, Price NK: Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with human leukocyte Interferon. The New England Journal of Medicine; 1998;319 (7) :401-407.

13. Benington LJ, Fouty RA, Houghe C. Valoración de las Hepatopatías En el laboratorio en el diagnóstico clínico, p 125, la Prensa Medica Mexicana,S.A, México D.F., 1986,

14. UesiKari T, Nuutila R, Cantell K: Neurologic Sequelae Following Interferon Therapy of Juvenile Laryngeal Papilloma. Acta Paediatr Scand. 1988,77: 619-622.