

## Uso del interferón en los condilomas acuminados

B. SAGARÓ<sup>1</sup>, A. DÍAZ DE LA ROCHA<sup>1</sup>, M. LIMONTA<sup>2</sup>, P. LÓPEZ<sup>2</sup>, MA.A. DÍAZ<sup>1</sup> Y H. PÉREZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras

Centro de Investigaciones Biológicas, Apartado 6996, La Habana, Cuba

*Recibido en abril de 1987*

### RESUMEN

Los condilomas acuminados son tumoraciones o proliferaciones conjuntivo-epiteliales que se localizan preferentemente en la región anogenital.

Se han identificado tres serotipos distintos del papiloma virus humano (HPV 6, HPV 11 y HPV 16), como el agente causal de los condilomas acuminados.

Un estudio "piloto" sobre el uso combinado del interferón por vía sistémica y su aplicación tópica, se ha realizado en 20 pacientes portadores de condilomas acuminados, divididos en dos grupos de ambos sexos: un primer grupo formado por 10 pacientes "vírgenes" de tratamiento, y un segundo grupo compuesto por 10 enfermos, los cuales habían recibido otros tipos de tratamientos previos al uso del interferón como terapéutica antiviral.

La dosis del medicamento fue de 112 millones de U.I.

Se han obtenido resultados clínicos y estadísticos significativos, consistentes en:

- Disminución del tamaño y del número de las lesiones en el 95% de los casos tratados.
- Desaparición total de las lesiones en tres de los casos tratados.

Se concluye que el uso del interferón constituye una modalidad terapéutica eficaz en una patología como la de condilomas acuminados.

### SUMMARY

Condylomata acuminata are tumors or epithelial conjunctive proliferations which are mainly present in the anogenital region.

We have identified three serotypes of human papillomavirus (HPV 6, HPV 11, HPV 16) as the causal agent of Condylomata acuminata.

A pilot study on the combined systemical and topical application of interferon, has been applied in 20 patients with Condylomata acuminata. They have been divided into two groups including both sexes: a first group is composed by 10 patients without any previous treatment and a second group is composed by 10 patients who had received other treatment before using interferon as anti-viral therapeutic. The dose used was 112 millions IU (interferon units).

Significant clinic and statistical results have been obtained:

- Reduction of the size and number of lesions in 95% of the cases treated.
- Total elimination of lesions in three of the cases that have received treatment.

Conclusions: The use of interferon constitutes one of the efficient therapeutic trends in such a pathology as Condylomata acuminata.

## INTRODUCCION

### Condilomas acuminados

Llamados también verrugas anogenitales o vegetaciones venéreas, son tumoraciones o proliferaciones conjuntivo-epiteliales que se localizan preferentemente en la región anogenital y están compuestas por pápulas papilomatosas que coalescen para formar masas parecidas a la coliflor.

En raras ocasiones sufren degeneración maligna, manifestándose entonces como una lesión de la enfermedad de Bowen (Grussendorf y Barr, 1980) o como carcinoma escamoso (Boxer y Skinner, 1977).

El llamado condiloma acuminado gigante o enfermedad de Buschke y Loewenstein, es reconocido actualmente como carcinoma verrucoso (Kraus y Pérez, 1966).

La identificación del papiloma virus humano como agente causal de un grupo de lesiones proliferativas benignas o malignas de piel y mucosas, es un hecho plenamente demostrado. La existencia de varios tipos de papilomas virus humano, cada uno con un genoma ADN distinto y con un tipo de antígeno específico, ha permitido asociarlos a diferentes lesiones tales como la hiperplasia focal oral, papilomatosis laríngea y otras.

Tres serotipos distintos del papiloma virus humano han sido asociados con el condiloma acuminado: HPV 6, HPV 11 y HPV 16.

El HPV 6 fue ampliamente identificado por varios autores (Grussendorf *et al.*, 1980; Gross *et al.*, 1982-1985; Gissmann *et al.*, 1982-1983).

El HPV 11 por Gissmann y Gross (Gissmann *et al.*, 1983) y (Gross *et al.*, 1985).

El HPV 16 no fue detectado por Gross en 9 lesiones condilomatosas, y solo fue asociado con lesiones de papulosis bowenoide (Gross *et al.*, 1985).

El HPV 6 y el HPV 11 aparecen relacionados con proliferaciones benignas, y el HPV 16 y HPV 18 preferentemente con carcinoma *in-situ*, carcinoma invasor del cérvix y algunos cánceres de la vulva y el pene.

El HPV 2 con lesiones neoplásicas urogenitales (Zachow *et al.*, 1983).

El HPV 16 se encontró recientemente en la enfermedad de Bowen y en la pápula bowenoide (Ikenberget *et al.*, 1983).

Los interferones son proteínas que sintetizan las células frente a determinados estímulos. Constituyen un sistema complejo formado por proteínas de tres tipos moleculares:

- *Alpha* (leucocitario)
- *Beta* (fibroblástico)
- *Gamma* (mitogénico), algunas con subtipos.

La característica más relevante es su actividad antiviral, por la cual fueron originalmente descubiertos por Isaacs y Lindenmann en 1957 (Isaacs y Lindenmann 1957).

La eficacia terapéutica de los interferones ha sido demostrada con resultados exitosos reportados por diversos autores, aplicándolos *in vivo* en diversas enfermedades virales, como en la queratoconjuntivitis severa (Sundmacher *et al.*, 1981), y la papilomatosis laríngea (Limonta, 1983).

El tratamiento del condiloma acuminado con interferón tiene antecedentes exitosos en la literatura mundial (Ikic *et al.*, 1975; Schonfeld *et al.*, 1984; Vesterinen *et al.*, 1984 y Gal *et al.*, 1985).

Los antecedentes exitosos de la aplicación del interferón en los C.A., determinó la realización de un estudio sobre dicha modalidad terapéutica aplicada en esta enfermedad.

## MATERIALES Y METODOS

### Interferón

Interferón leucocitario humano semipurificado, producido en el Centro de Investigaciones Biológicas de La Habana, siguiendo el método del Profesor Cantell (Cantell e Hirvonen, 1980; Cantell *et al.* 1981a; Cantell *et al.*, 1981b) con una actividad específica de  $2 \times 10^6$  UI por mililitro suministrado por vía intramuscular, y una crema que contiene 20 000 UI por gramo en un vehículo hidrófilo.

### Pacientes

Se seleccionaron dos grupos de pacientes de ambos sexos: un primer grupo compuesto por 10 enfermos "vírgenes" de tratamiento, con un total de 116 lesiones de localización anogenital, y otro grupo formado por 10 pacientes que habían recibido otros tipos de tratamientos antes del uso del interferón, con un total de 44 lesiones de localización anogenital.

### Esquema de tratamiento

#### Sistémico:

- Un bbo IM diario, por dos semanas.
- Un bbo IM en días alternos por seis semanas.
- Un bbo IM dos veces por semana durante ocho semanas.
- Un bbo IM semanal durante ocho semanas.
- Dosis total, 112 millones de U.I. por paciente.

#### Local:

- Aplicación tópica de la crema cada seis horas.

### Procedimiento estadístico

Se evaluaron los parámetros cuantitativos usando la prueba T de Student. Para la evaluación de los parámetros cualitativos se utilizó la prueba binomial. En ambos casos, las diferencias fueron consideradas significativas cuando  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

En la tabla 1 se muestra que en los 10 pacientes "vírgenes" de tratamiento previo, de 116 lesiones que presentaban, se redujeron a 27 con la diferencia de 89 lesiones después del uso del interferón. Si observamos los resultados, merece señalarse la desaparición total de las lesiones en tres de los pacientes estudiados.

Utilizando el método estadístico de la prueba T, vemos que la  $p \leq 0,05$ , siendo esta altamente significativa.

En la tabla 2 se muestra el estudio de 10 enfermos, antes y después del empleo del interferón, los cuales habían recibido previamente otros tipos de tratamientos. En ellos, de 44 lesiones hubo una reducción a 30, con una diferencia de 14 lesiones después del uso del interferón. Sin embargo, en este grupo, en un enfermo no se observó modificación de las lesiones.

Utilizando el mismo método estadístico, vemos que la  $p \leq 0,05$ , por lo que la prueba es significativa.

En la tabla 3 observamos disminución de las lesiones en ambos grupos, constituidos por 20 pacientes; en 19 de ellos se produjo disminución o desaparición de las lesiones y en un paciente no hubo modificación.

Tabla No. 1

NUMERO DE LESIONES DE CONDILOMAS ACUMINADOS EN PACIENTES VIRGENES DE TRATAMIENTO, ANTES Y DESPUES DEL EMPLEO DEL INTERFERON

Antes del interferon	Despues del interferon	Diferencia
4	4	4
15	1	16
3	1	3
15	6	13
7	1	6
20	4	16
20	3	17
10	2	8
6	1	5
16	14	2
116	27	89

N = 9  
T = 5,20

$P \leq 0,05$

$\Sigma d_1 = 87$   
 $\Sigma d_2 = 1089$   
 $\bar{d} = 9,66$

Tabla No. 2

NUMERO DE LESIONES DE CONDILOMAS ACUMINADOS EN PACIENTES CON TRATAMIENTOS PREVIOS, ANTES Y DESPUES DEL EMPLEO DEL INTERFERON

Antes del interferon	Despues del interferon	Diferencia
8	5	3
6	4	2
5	3	2
3	2	1
4	3	1
7	5	2
4	2	2
2	1	1
3	2	1
2	2	0
44	30	14

N = 9  
T = 5,20

$P \leq 0,05$

$\Sigma d_1 = 87$   
 $\Sigma d_2 = 1089$   
 $\bar{d} = 9,66$

Tabla No. 3  
DISMINUCION DEL TAMAÑO O DESAPARICION DE LAS LESIONES  
DE CONDILOMA ACUMINADO, DESPUES DEL TRATAMIENTO  
CON INTERFERON.

	Si	No	Total
Disminucion o desaparicion de lesiones	19	1	20

$$(a + b)^a = \frac{1}{512} = 0,0019$$

$$P = 0,0019$$

$$P < 0,05$$

Al aplicar la prueba estadística binomial, útil en poblaciones que se conciben por dos clases, vemos que la  $p \leq 0,05$ , obteniéndose resultados significativos.

## DISCUSION

El interferón leucocitario se ha utilizado en otras enfermedades virales cutáneas, incluyendo los condilomas acuminados, siendo este el primer estudio realizado en Cuba.

En esta prueba terapéutica se observaron diferencias clínicas evidentes, tales como:

- Disminución del número y tamaño de las lesiones en 19 de los pacientes tratados.
- Desaparición total de las lesiones en tres de los enfermos estudiados.

Aplicando pruebas estadísticas, vemos que los resultados son significativos:

- La utilización de un medicamento antiviral, relativamente nuevo, como el interferón, fue provechoso en el 95% de los pacientes tratados en relación con el número y la disminución de las lesiones. Podemos afirmar que existen evidencias para plantear que el tratamiento con interferón es eficaz en la curación o mejoría de los condilomas acuminados.

Para corroborar los resultados anteriores se utilizaron la prueba estadística T y la prueba binomial, siendo ambas significativas, ya que  $p \leq 0,05$ .

No se observaron efectos colaterales indeseables en los 20 pacientes tratados.

No se produjeron recidivas de las lesiones en los ocho meses posteriores a la terminación del tratamiento.

## REFERENCIAS

- BOXER, R. J. y D. G. SKINNER (1977). *Condylomata Acuminata and Squamous cell carcinoma*. Urology 9: 72-78.  
CANTELL, K. y S. HIRVONEN (1980). "Preparation and assay of sendai virus", en: *Methods in Enzymology*. Vol. 78, S. Pestka, ed. Academic Press, New York, pp. 299-301.

- CANTELL, K.; S. HIRVONEN; H. KAUPPINER y G. MYLLYLÄ (1981). "Production of interferon in human leukocytes from normal donor with the use of sendai virus". En: *Methods in Enzymology*. Vol.78, S. Pestka, ed. Academic Press, New York, pp. 29-38.
- CANTELL, K.; S. HIRVONEN y V. KOISTINEN (1981). "Partial purification of human leukocyte Interferon on a large scale". En: *Methods in Enzymology*. Vol. 78, S. Pestka, ed. Academic Press, New York, pp. 499-504.
- GALL, S. A.; C. E. HUGHES y K. TROFATTER (1985). *Interferon for the therapy of condyloma acuminatum*. Am. J. Obst. Gynecol. **153**, 2: 157-163.
- GISSMANN, L.; E. M. DE VILLIER y H. HAUSEN (1982). *Analysis of human genital warts(Condylomata acuminata) and other genital tumors for human papillomavirus types 6 DNA*. Int. J. Cancer **29**: 143-146.
- GISSMANN, L.; L. WOLNIK; H. IKENBERG; U. KOLDOWSKY; H. G. SCHNURCH y H. HAUSEN (1983). *Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancer*. Proc. Natl. Acad. USA **80**: 560-563.
- GROSS, G.; H. PFISTER y M. MAGEDORN (1982). *Correlation between human papillomavirus (HPV) type and histology of warts*. J. Invest. Dermatol. **78**: 160-164.
- GROSS, G.; H. IKENBERG; L. GISSMANN y M. HAGEDORN (1985). *Papillomavirus infection of the anogenital region: correlation between histology, clinical picture and virus type. Proposal of a new nomenclature*. J. Invest. Dermatol., **85**: 147-152.
- GRUSSENDORF, E. I. (1980). *Lichtmikroskopische unter suchungen an typisierten viruswarzen*. Arch. Dermatol. Res. **268**: 141-148
- IKENBERG, H.; L. GISSMANN; G. GROSS; E. I. GRUSSENDORF; E. L. CONEN y H. HAUSEN (1983). *Human papillomavirus type 16 related DNA in genital Bowen's disease and in bowenoid papulosis*. Int. S.Cancer **32**: 565-565.
- IKIC, D.; N. BOSNIC; S. SMERDEL; D. JUSTIC; E. SOOS y N. DELIMAR (1975). *Double blind clinical study with human leukocyte interferon in the therapy of condylomata acuminata*. Proc. Symposium on Clinical use of Interferon. Zagreb, Yugoslavia, oct. 1-2, pp. 229-235.
- KRAUS, F. T. y C. PEREZ MESA (1966). *Verrucous carcinoma*. Cancer **19**: 26-38.
- LIMONTA, M. (1983). "Estado actual de las investigaciones con el uso del interferón en papilomatosis laringea en Cuba y otros países del mundo." En: *Rev. Cuba. Invest. Biomed.* **2**:35-38.
- SCHONFELD, A. (1984). *Intramuscular human IFN injections in treatment of condylomata acuminata*. Lancet: 1038-1042.
- SUNDMACHER, R.; K. CANTELL y D. NEUMAN-HAEFELIN (1981). "Evaluation of Interferon in ocular viral disease." En: *The Biology of the Interferon System*. E. de Malyer, G. Balasso y H.Schelleken, Eds. Elsevier, Amsterdam, p. 343.
- VESTERINEN, E.; B. MEYER; E. PUROLA y K. CANTELL (1984). *Treatment Interferon Cream*. Lancet, pp. 157-158.
- ZACHOW, K. R.; R. S. OSTROW; M. BENDER; S. WATTS; OKAGAKIT; F. PASS y A. J. FARAS (1983). *Detection of human papillomavirus DNA in anogenital neoplasia*. Nature **300**:771-773.