

## Uso del interferón leucocitario humano en las verrugas plantares

B. SAGARÓ<sup>1</sup>, E. SELMAN-HOUSSEIN<sup>2</sup>, R. MARTÍNEZ<sup>1</sup>, A. DÍAZ DE LA ROCHA<sup>1</sup>, MA. A. RODRÍGUEZ<sup>1</sup> Y H. PÉREZ<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Centro de Investigaciones Biológicas, Apartado 6996, La Habana, Cuba

*Recibido en abril de 1987*

### RESUMEN

Un estudio sobre el uso combinado del interferón por vía sistémica y la aplicación tópica de crema en cura oclusiva, se ha realizado en 20 enfermos con múltiples lesiones de verrugas plantares.

Los pacientes fueron tratados durante 24 semanas. La dosis total empleada de interferón por vía sistémica fue de 12 millones de UI en cada enfermo. La crema utilizada contiene 20 000 UI por gramo en un vehículo hidrófilo.

Se han obtenido resultados estadísticos significativos, consistentes en:

- Desaparición del dolor en el 100% de los enfermos tratados (20 pacientes).
- Disminución del número y el tamaño de las lesiones en todos ellos.
- Desaparición total de las lesiones en 12 de los pacientes estudiados (60%).
- Disminución del número y el tamaño de las lesiones en los ocho pacientes restantes (40%).

Se concluye que el uso del interferón constituye una modalidad terapéutica eficaz, indolora y sin secuela, en una patología refractaria a múltiples tratamientos.

### SUMMARY

A study on the combined used of Interferon (systemic use and topic application of a cream) has been carried out in 20 patients with multiple lesions of plantar warts. Patients were treated during 24 weeks. The total dose of the drug systemically applied was 12 millions I.U. in each patient. The cream contained 20 000 I.U./gr. in hydrophile base.

Significant statistics results were obtained:

- Pain dissappeared in 100% of the treated patients (20).
- Reduction of the number and size of lesions in all patients.
- Total elimination of lesions in 12 patients (60%).
- Reduction of number and size of lesions in the other 8 patients (40%).

Conclusion: The use of interferon is a painless therapeutic treatment with no side-effects and is very efficient in a pathology resistant to multiple treatments.

### INTRODUCCION

Las verrugas plantares son papilomas benignos caracterizados por una hiperqueratosis marcada y dolor considerable, que llegan a limitar la marcha. Son múltiples, pero no coalescen

en mosaico, como lo hacen las verrugas superficiales, las cuales son consideradas actualmente como verrugas vulgares por su estructura histológica análoga (Lever, 1983).

El agente causal es el papiloma virus humano, que es un virus ADN epidermotropo perteneciente al grupo Papovavirus

Las verrugas plantares profundas fueron descritas por primera vez como verrugas de inclusión viral en 1950 (Strauss *et al.*, 1950), y un año más tarde, en 1951, como *Myrmecia (hormiguelo)* (Lyelly Miles).

Han sido reconocidos varios tipos de papilomavirus humanos, cada uno con un genoma ADN distinto y un tipo de antígeno específico, caracterizándose múltiples serotipos.

Las verrugas plantares profundas han sido asociadas al papiloma virus humano tipo 1 (HPV 1) y las verrugas superficiales tipo mosaico al tipo 2 (HPV 2). La especificidad de estos serotipos ha sido confirmada por pruebas de inmunofluorescencia directa (Kienzler *et al.*, 1981). Debe señalarse que, a pesar de asociarse el HPV 4 a las verrugas plantares superficiales tipo mosaico, este tipo presenta muy escasa especificidad (Gross *et al.*, 1982).

Es un hecho establecido que la inmunidad celular es normal en los pacientes de verrugas plantares y genitales (condiloma), mientras que en los que padecen de verrugas vulgares, planas y epidermodisplasia verruciforme, existen defectos inmunológicos estadísticamente significativos (Obalek *et al.*, 1980).

Desde su descubrimiento en 1957 por Isaacs y Lindenmann (Isaacs y Lindenmann, 1957), se ha demostrado que el aspecto más característico de los interferones es su propiedad antiviral. Varios autores han confirmado la eficacia de este producto en infecciones virales *in vitro* (Arya *et al.*, 1980). Reportes de resultados exitosos se han logrado en la aplicación *in vivo* en infecciones virales, en la queratoconjuntivitis viral (Romano *et al.*, 1980), en el virus de la hepatitis B (González *et al.* y Ramírez *et al.*, 1984) y en la papilomatosis laríngea (Haglund, 1981).

A pesar de que la actividad antiviral del interferón fue conocida originalmente desde su descubrimiento por Isaacs y Lindenmann (Isaacs y Lindenmann, 1957), no es hasta la década del 60 en que se demuestran otras propiedades biológicas del mismo; así, en 1962 se reporta el efecto inhibitorio de la multiplicación celular o acción antiproliferativa (Pancker *et al.*, 1976). Inglot demuestra que el sistema de los interferones participa en la regulación del crecimiento celular (Inglot, 1983). Sreevalsan y cols. (Sreevalsan *et al.*, 1979) encuentran que el interferón inhibe distintos sistemas enzimáticos que están relacionados con el crecimiento celular.

También ha sido demostrada la capacidad del interferón de aumentar la actividad NK de células mononucleares de la sangre (Timonen *et al.*, 1981; Herberman, 1984).

Estos efectos, juntos a otras propiedades, pueden ser los responsables de la actividad antitumoral de los interferones.

Partiendo del hecho de que las verrugas plantares son tumores benignos producidos por el papilomavirus humano y conociendo la actividad antiviral y antiproliferativa de los interferones, se justifica la aplicación de estos en la terapéutica de esta enfermedad.

## MATERIALES Y METODOS

### Interferón

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

**Pacientes**

Se seleccionaron dos grupos de pacientes de ambos sexos, cuyas edades oscilaban entre 15 y 50 años. El primer grupo, compuesto por 10 enfermos "vírgenes" de tratamiento, con 129 lesiones en total antes del tratamiento con el interferón, y otro grupo formado por 10 pacientes que habían recibido otros tipos de tratamientos antes del uso de este medicamento antiviral, con 194 lesiones en total.

**Esquema de tratamiento**

**SISTEMICO**

- 1 bbo IM diario, durante dos semanas
- 1 bbo IM días alternos, durante seis semanas
- 1 bbo IM dos veces por semana, durante ocho semanas
- 1 bbo IM una vez por semana, durante ocho semanas

**LOCAL**

Cura oclusiva cada 48 horas, con crema de interferón.

**Procedimientos estadísticos**

Se evaluaron los parámetros cuantitativos usando la prueba T de Student. Para la evaluación de los parámetros cualitativos se utilizó la prueba de  $X^2$ , y la binomial, para la desaparición del dolor y disminución del número y tamaño de las lesiones respectivamente. En ambos casos la diferencia fue considerada significativa cuando  $p \leq 0,05$ .

**RESULTADOS**

La tabla 1 muestra que en los 10 pacientes vírgenes de tratamiento, las 129 lesiones se redujeron a nueve después del uso del interferón, con una diferencia de 120 lesiones. Si observamos los resultados merece destacarse la desaparición total de las lesiones en el 70% de los pacientes.

TABLA No. 1

NUMERO DE LESIONES DE VERRUGAS PLANTARES  
DISTRIBUIDAS POR PACIENTES VIRGENES DE TRATAMIENTO,  
ANTES Y DESPUES DEL EMPLEO DEL INTERFERON

Antes	Despues	Diferencia
33	0	33
12	2	10
8	0	8
8	0	8
11	0	11
20	0	20
13	4	9
6	0	6
4	0	4
14	3	11
<b>129</b>	<b>9</b>	<b>120</b>

$\bar{X}_d = 12$      $S_d = 8,51$      $t = 4,46$      $\Sigma d_i = 120$      $\Sigma d = 2\ 092$   
 $N = 10$   
 Tabla g1 = 2,62     $\bar{d} = 12$   
 $\therefore p \leq 0,05$

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

En la tabla 2 se estudian 10 enfermos antes y después del empleo del interferón, los cuales habían recibido previamente otros tipos de tratamientos. En estos casos, de 194 lesiones, hubo disminución hasta 30, con la diferencia de 164 lesiones. En este grupo, en el 50% de los pacientes desapareció la totalidad de las lesiones.

TABLA No. 2

NUMERO DE LESIONES DE VERRUGAS PLANTARES DISTRIBUIDAS POR PACIENTES QUE HABIAN RECIBIDO OTROS TIPOS DE TRATAMIENTOS PREVIOS, ANTES Y DESPUES DEL EMPLEO DEL INTERFERON

Antes	Despues	Diferencia
40	3	37
10	0	10
21	0	21
9	0	9
16	6	10
18	0	18
20	0	20
13	3	10
15	6	9
32	12	20
TOTAL 194	30	164

$$\bar{X} = 16,4 \quad Sd = 8,86 \quad N = 10 \quad \Sigma d = 164 \quad \Sigma d = 3\ 396 \quad \bar{d} = 16,4$$

$$t = 5,85$$

$$g1 = 9$$

$$\text{"T" con } 9 \text{ } g1 = 5,85$$

$$\text{"T" de la tabla} = 2,62$$

$$2,62 < 5,85$$

$$\therefore p \leq 0,05$$

Utilizando el mismo método estadístico  $p \leq 0,05$ , observamos que también es altamente significativa la cifra.

En la tabla 3 observamos los resultados relacionados con el dolor presente en los 20 enfermos antes del tratamiento con interferón, desapareciendo en todos los enfermos después del empleo de la terapéutica usada.

TABLA No. 3  
DOLOR ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO  
CON INTERFERON, EN PACIENTES CON VERRUGAS PLANTARES

Dolor antes del tratamiento	Dolor despues del tratamiento		
	No	Sí	Total
	Si	20	0
No	0	0	0
	20	0	20

$\chi^2 = 18,05$     Tabla g1 = 1     $\chi = 3,84$   
 $18,05 > 3,84$   
 $\therefore p \leq 0,05$

Si utilizamos la prueba de  $\chi^2$  vemos que es altamente significativa.

En los datos de la tabla 4 se observa persistencia de lesiones después del tratamiento con interferón, pero en todas ellas hubo disminución de tamaño. Se aplicó el método estadístico binomial, donde  $p \leq 0,05$ .

TABLA No. 4  
DISMINUCION DEL TAMAÑO DE LAS LESIONES EN PACIENTES  
DONDE PERSISTIERON ALGUNAS VERRUGAS PLANTARES

Disminucion del tamaño	Sí	No	Total
	8	0	8

$(a + b)^8 = \frac{1}{256} = 0,00390625$

$P = 0,003 \therefore P' \leq 0,05$

## DISCUSION

Las tablas 1 y 2 presentan resultados estadísticos significativos, pues resulta notable la disminución del número de lesiones en el 100% de los enfermos, y la desaparición de la totalidad de las lesiones en el 70% de los pacientes del primer grupo y en el 50% del segundo grupo, con resultados relevantes después de la aplicación del interferón en ambos grupos.

En lo referente al dolor, la terapéutica empleada ofrece resultados espectaculares, con desaparición de este en el 100% de los pacientes en las seis primeras semanas de tratamiento con el interferón. La prueba de  $\chi^2$  es altamente significativa, como puede apreciarse en la tabla 3.

La disminución del tamaño de todas las lesiones que persistieron después del tratamiento, es evidencia suficiente para afirmar que la eficacia del interferón determinó la citada disminución.

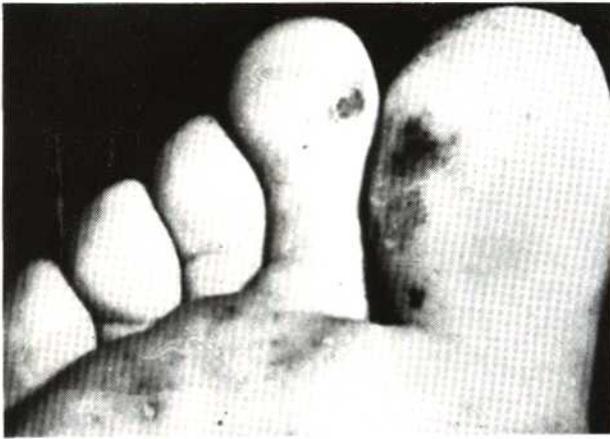


FIG. 1. Verrugas plantares múltiples, antes del tratamiento con interferón.



FIG. 2. Al finalizar el tratamiento con interferón

Los efectos indeseables del uso del interferón quedaron reducidos en algunos casos a discretos aumentos de la temperatura.

No se han observado recidivas de las lesiones en los seis meses posteriores a la terminación del tratamiento.

De acuerdo con nuestros resultados, creemos que el interferón puede constituir una valiosa modalidad terapéutica en una entidad como las verrugas plantares, refractarias a otros tipos de tratamientos.

Estimamos necesario realizar otros estudios que permitan precisiones sobre la dosis a utilizar para alcanzar resultados beneficiosos en un menor período de tiempo.

## REFERENCIAS

- ARYA, S. K.; W. CZARNIERCKI y R. M. FRIEDMAN (1980). *Interferon induced inhibition of mouse mammary tumor virus production*. Interferón 1: 147-154.
- CANTELL, K. y S. HIRVONEN (1980). "Preparation and assay of sendai virus". En: *Methods in Enzymology*. Vol. 78. Interferon, S. Pestka, ed. Academic Press, New York, pp. 299-301.
- CANTELL, K.; S. HIRVONEN; H. KAUPPINEN y G. MYLLYLÄ (1981). "Production of interferon in human leucocytes 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 leucocyte interferon on a large scale". En: *Methods in Enzymology*. Vol. 78, S. Pestka, ed. Academic Press, New York, pp. 499-504.
- GONZALEZ, A.; V. RAMIREZ; M. LIMONTA; E. SELMAN-HOUSSEIN; A. ALERM; J. A. MALBERTY; C. SANTISO y R. B. GONZALEZ (1984). *Análisis de indicadores del virus de la hepatitis B en portadores asintomáticos tratados con Hu IFN  $\alpha$  por vía intraperitoneal*. Interferón y Biotecnología 2:37-44.
- GROSS, G.; H. PFISTER y H. M. HAGEDORN (1982). *Correlation between human papilloma virus (HPV) type and histology of warts*. J. Invest. Dermatol. 78: 160-164.
- HAGLUND, S.; P. G. LUNQUIST; K. CANTELL y H. STRANDER (1981). *Interferon therapy in juvenile laryngeal papillomatosis*. Arch. Otolaryngol. 107: 327.
- HERBERMAN, R. B.; J. VILCEK y E. DE MAYER (1984). *Interferon and the immune system*. Eds. Elsevier Sciences. Publisher B. V. Amsterdam, Interferon 2.
- INGLOT, A. (1983). *The hormonal concept of interferon*. Arch. Virol. 76: 1-13.
- ISAACS, A. y J. LINDENMANN (1957). *Virus interference I*. The Interferon Proc. Royal Soc. 147-B: 258-267.
- KIENZLER, J. L.; G. ORTH y R. LAURENT (1981). *Human papillomavirus specific association with different types of warts (Abstr.)*. J. Cutan. Pathol. 8: 142.
- KNIGHT Jr., E. (1976). *Antiviral and cell growth inhibitory activities reside in the same glycoprotein of human fibroblast interferon*. Nature 262: 302.
- LEVER, W. F. y G. SCHAUMBURG-LEVER (1983). *Histopathology of the skin*. 6th Edition. J. B. Lippincott Co., Philadelphia.
- LYELL, A. y MILES JAR. *e myrmecia. A study of inclusion bodies in warts*. Br. Med. J. 1: 912-915.
- OBALEK, S.; W. GLINSKI y M. HAFTEK (1980). *Comparative studies on cell-mediated immunity in patients with different warts*. Dermatologica 161: 73-83.
- PANCKER, K.; K. CANTELL y W. HENLE (1962). *Cuantitative studies on viral interference in suspended l cells. Effects of interference viruses and interferon on the growth rate of cells*. Virology 17: 324.
- RAMIREZ, V.; A. GRIEGO; M. LIMONTA; S. BARCELONA; N. PARDO y E. SELMAN (1984). *Uso del IFN leucocitario por vía intraperitoneal en humanos. Aspectos farmacocinéticos*. Interferón y Biotecnología 1: 31-39.
- ROMANO, A.; M. REVE; D. GUARAKI-ROTMAN; M. BLUMENTHAL y R. STEIN (1980). *Use of human fibroblast derived ( $\beta$ ) interferon in the treatment of epidemic adenovirus keratoconjunctivitis*. J. Interferon Res. 1: 95-100.
- SREEVALSAN, T. y J. TAYLOR-PAPDIMITRIOU (1979). *Selective inhibition by interferon of serum-stimulated biochemical events in 3 TB cells*. Biochem. Biophys. Res. Commun 87: 679-685.
- STRAUSS, M. J.; H. BUNTING; J. L. MELNICK (1950). *Virus like particles and inclusion bodies in skin papillomas*. J. Invest. Dermatol. 15: 433-444.
- TIMONEN, T.; J. R. ORTALDO y R. B. HERBERMAN (1981). *Characteristics of large granular lymphocytes and relationship to natural killer and K cells*. J. Exp. Med. 153: 569-582.