

TRABAJOS ORIGINALES

## Tratamiento de lesiones cutáneas y mucosas por HPV con interferón humano recombinante alfa 2b (IFN- $\alpha$ 2b) en pacientes pediátricos

### Treatment of skin and mucosal HPV lesions with human recombinant interferon alfa-2b (IFN- $\alpha$ 2b) pediatric patients

María Fernanda Rolotti<sup>1</sup>, Carolina Noemi Bello<sup>2</sup>, María Sofía Granillo Fernández<sup>3</sup>, Carlota Gómez Peral<sup>4</sup>, Ana Garone<sup>2</sup>, Lucrecia Torres Molina<sup>2</sup> y Alicia Rositto<sup>5</sup>

#### RESUMEN

El interferón humano recombinante alfa 2b (IFN- $\alpha$ 2b) es una alternativa terapéutica para el tratamiento de lesiones por virus del papiloma humano (HPV).

Se evaluaron las historias clínicas de 45 niños y adolescentes que recibieron 300.000 UI de IFN- $\alpha$ 2b intralesional o subcutáneo cada dos meses para el tratamiento de lesiones por HPV recalcitrantes.

Se realizó un estudio observacional retrospectivo longitudinal en el período comprendido entre el 01/02/2014 y el 30/09/2015.

**Resultados:** de los 45 pacientes evaluados, siete abandonaron los controles, por lo que la muestra final quedó conformada por 38 pacientes. El 52,6% era de sexo femenino.

El 81,5% de los pacientes presentó mejoría clínica. El 42,1% presentó una respuesta total y el 39,4% una respuesta parcial. El 15,8% de

los pacientes no tuvo respuesta. El 2,7% de los pacientes manifestó recaída y ningún paciente presentó progresión.

**Conclusiones:** utilizamos IFN- $\alpha$ 2b en dosis de 300.000 UI por aplicación con un intervalo interdosis mayor a los publicados hasta la fecha. Los resultados obtenidos fueron similares para ambas vías de administración (intralesional y subcutánea). No se registraron efectos adversos con la dosis utilizada. El IFN- $\alpha$ 2b resultó ser una medicación de costo accesible. La mayoría de los pacientes presentaron algún grado de mejoría clínica.

**Palabras clave:** interferón, HPV, verrugas múltiples, verrugas recalcitrantes.

Dermatol. Argent. 2016, 22 (2): 78-85

#### ABSTRACT

*Human recombinant interferon alfa-2b (IFN- $\alpha$ 2b) is a therapeutic alternative for the treatment of human papillomavirus (HPV) injuries.*

*The medical records of 45 children and adolescents who received 300,000 IU of IFN- $\alpha$ 2b intralesional or subcutaneous once every two months for the treatment of recalcitrant HPV lesions were evaluated.*

*A longitudinal retrospective observational study was conducted from 01/02/2014 to 30/09/2015.*

**Results:** *out of 45 patients evaluated, 7 abandoned the follow up so that the final sample consisted of 38 patients, 52.6% were female.*

*81.5% of the patients showed clinical improvement. 42.1% achieved*

*complete response and partial response 39.4%. 15.8% of patients had no response. 2.7% of patients relapse and no patient had progression.*

**Conclusions:** *we use IFN- $\alpha$ 2b 300,000 IU for application with higher interdosage interval published to date.*

*The results were similar for both ways of administration (intralesional and subcutaneous). No adverse effects with the doses used were registered. The IFN- $\alpha$ 2b proved to be an affordable medication. Most patients showed some degree of clinical improvement.*

**Key words:** *interferon, HPV, multiple warts, recalcitrant warts.*

Dermatol. Argent. 2016, 22 (2): 78-85

<sup>1</sup> Jefa de Residentes de Dermatología Pediátrica

<sup>2</sup> Médica de Planta del Servicio de Dermatología

<sup>3</sup> Residente de Dermatología Pediátrica

<sup>4</sup> Jefa de Sala del Servicio de Dermatología

<sup>5</sup> Jefa del Servicio de Dermatología

Servicio de Dermatología. Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría (HIAEP) "Sor María Ludovica", La Plata, Argentina

Contacto del autor: María Fernanda Rolotti

E-mail: mariafernandarolotti@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 8/10/2015

Fecha de trabajo aceptado: 22/4/2016

Conflicto de interés: los autores declaran que no existen conflictos de interés

## INTRODUCCIÓN

La infección cutánea y/o mucosa debida al virus del papiloma humano (HPV) produce proliferaciones epiteliales benignas denominadas verrugas, con diferentes formas clínicas según su localización.

El HPV es un virus ADN que se clasifica según el genotipo<sup>1</sup>; existen hasta la fecha más de 130 tipos, algunos de ellos con potencial oncogénico<sup>2</sup>. Los tipos de HPV 16, 18, 31,33, 45, 52 y 58 se han asociado con el desarrollo de procesos malignos epiteliales, en particular el carcinoma de cuello de útero<sup>3</sup>.

La elección del tratamiento depende de la localización, el tamaño, la cantidad y el tipo de verrugas, así como de la edad y la cooperación del paciente. La existencia de numerosas modalidades terapéuticas refleja que ninguna es totalmente efectiva. La mayoría de los tratamientos apunta a la destrucción de las verrugas.

Los tratamientos domiciliarios descriptos son el ácido salicílico en concentraciones entre 15 y 27%, 5-fluoracilo (desaconsejado en pediatría), podofilotoxina, imiquimod al 5%, cidofovir al 1%, retinoides por vía oral en casos severos y sulfato de cinc acompañando a otros tratamientos<sup>2</sup>.

Los tratamientos que pueden realizarse en forma ambulatoria son topiaciones con podofilina, topiaciones con ácido tricloroacético al 50-90%, electrocoagulación y radiofrecuencia, crioterapia, cirugía, láser (los que se utilizan con mayor frecuencia son el de dióxido de carbono y NdYAG: neodimio - ytrio aluminio granate), interferón (alfa o beta intralesional, en forma sistémica o regional), bleomicina intralesional y cantaridina<sup>2,3</sup>.

Las formas simples en pacientes inmunocompetentes suelen responder de manera favorable a los tratamientos habituales y, en algunos casos, autoinvolucionan. Sin embargo, las lesiones recalcitrantes y/o múltiples pueden generar en estos pacientes un problema estético y social. Existen numerosas publicaciones sobre el uso de IFN $\alpha$ 2b como alternativa terapéutica a nivel internacional y desde hace más de 23 años se utiliza en pacientes pediátricos en Argentina<sup>4</sup>.

Los interferones son proteínas o glicoproteínas específicas producidas y liberadas por las células de cada especie como respuesta a diferentes estímulos, entre los que se destacan las infecciones virales. Existen tres subtipos diferentes de interferones, clasificados según sus características estructurales, bioquímicas y antigénicas:

- a) Interferones humanos alfa: producidos por monocitos, leucocitos y linfocitos B<sup>5</sup>. Se utilizan en el tratamiento de la tricoleucemia, el sarcoma de Kaposi, hepatitis B y hepatitis C<sup>6</sup>.

Tienen actividad antivírica, inmunomoduladora y antiproliferativa.

- b) Interferones humanos beta: producidos por los fibroblastos<sup>5</sup>. También tienen actividad antivírica, inmunomoduladora y antiproliferativa.
- c) Interferones humanos gama: producidos por linfocitos T. Tienen actividad inmunomoduladora. Poco útiles para el tratamiento de enfermedades virales<sup>5,6</sup>.

## Tratamiento con interferón de lesiones por HPV

El mecanismo fisiológico exacto de actuación de estas sustancias para el tratamiento de este tipo de lesiones no es del todo conocido. Se han propuesto diferentes mecanismos de acción: antiviral directo, incremento de la actividad *killer* y *natural killer*, citotoxicidad directa efecto antiproliferativo de enlentecimiento del ciclo celular, estimulación de los antígenos de histocompatibilidad clase I y II y potenciación de otras linfoquinas, como interleuquina 1-2 o TNF (factor de necrosis tumoral, por sus siglas en inglés).

El interferón alfa ha sido, y sigue siendo, ampliamente utilizado para el tratamiento de las lesiones relacionadas con el HPV. Existe gran heterogeneidad en las pautas de dosis y vías de administración utilizadas por los diferentes autores.

Las formas principales de administración publicadas son:

1. Vía intralesional: se aplica a dosis de 0,1 a 1 millones de unidades por lesión, en no más de cinco lesiones, tres veces a la semana durante tres semanas.
2. Vía intramuscular o subcutánea: 1 a 3 millones de unidades cinco veces a la semana por dos semanas, seguido o no de tres dosis semanales durante cuatro semanas<sup>6-10</sup>.

La farmacocinética del interferón muestra que, cuando se administra por vía intralesional, las concentraciones plasmáticas están por debajo de los niveles detectables, aunque se han comunicado efectos sistémicos, lo que indica algún grado de absorción. Las vías intramuscular y subcutánea presentan una biodisponibilidad sistémica mayor al 80%. La vía tópica es una vía de administración en desuso por resultados poco satisfactorios. La biotransformación y la eliminación es renal completa. La vida media es de 2 a 3 horas y el pico de concentración en dosis única es de 3 a 12 horas<sup>5,11</sup>.

Los efectos secundarios dependen de la dosis y pueden ser moderados o leves a las dosis comentadas.

Debido a su efecto liberador de citoquinas, puede ocasionar un síndrome seudogripal con fiebre moderada, sensación de fatiga, mialgias y cefaleas ocasionales. Puede producirse también una ligera pérdida de peso, que rara vez alcanza el 10% del peso original. También pueden aparecer ligera trombocitopenia, raras veces menor de  $100.000/\text{mm}^3$ , neutropenia, generalmente no menor de  $3.000/\text{mm}^3$  y un ligero incremento de las transaminasas<sup>5,6</sup>.

A partir del año 2014, en base a la respuesta satisfactoria de publicaciones previas, comenzamos a utilizar IFN $\alpha$ 2b para el tratamiento de verrugas múltiples y/o recalcitrantes en el Servicio de Dermatología del HIAEP "Sor María Ludovica" de La Plata. El objetivo de nuestro trabajo es describir nuestra experiencia sobre 45 pacientes que recibieron dicho tratamiento en el período comprendido entre el 1° de febrero de 2014 y el 30 de septiembre 2015.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo observacional longitudinal en el Servicio de Dermatología del HIAEP "Sor María Ludovica de La Plata" en el período comprendido entre el 1° de febrero de 2014 hasta el 30 de septiembre de 2015.

La muestra quedó constituida por niños y adolescentes de entre 2 y 16 años de edad, residentes en la provincia de Buenos Aires, que acudieron a la consulta al Servicio de Dermatología de nuestro hospital con diagnóstico de infección por HPV en piel y/o región anogenital, que no hubieran respondido a los tratamientos convencionales.

Los criterios de inclusión fueron:

- 1) Niños y adolescentes de entre 2 y 16 años de uno y otro sexo que cumplieran con los criterios diagnósticos clínicos de verrugas vulgares múltiples (+ de 5 lesiones) o plantares únicas o múltiples.
- 2) Niños y adolescentes de entre 2 y 16 años con condilomas acuminados recalcitrantes.
- 3) Los pacientes que cumplieran con cualquiera de los dos criterios anteriores y no presentaban patología asociada que contraindicara el uso del interferón IFN- $\alpha$ 2b.

Los criterios de exclusión fueron:

- 1) Niños y adolescentes cuyos padres se negaron a la aplicación del IFN- $\alpha$ 2b.
- 2) Niños y adolescentes con inmunodeficiencia.

Se utilizó IFN- $\alpha$ 2b, BIOFERON®, elaborado por el Laboratorio Biosidus. El fármaco fue aportado por los pacientes, conservado en la heladera a 4 °C y trasla-

do desde la farmacia hasta el hospital en cajas refrigerantes correctamente cerradas.

En cada aplicación se administraron 300.000 UI con jeringa de 1 ml y aguja 25 G. La medicación se administró por vía intralesional (IL) en la verruga de mayor tamaño y por vía subcutánea en región deltoidea o glútea cuando por motivos de accesibilidad y/o colaboración del niño no podía usarse la vía IL. En los pacientes que recibieron más de una dosis la aplicación se realizó siempre por la misma vía y en el mismo lugar. El intervalo entre las dosis fue de dos meses.

Se evaluaron diferentes variables, como las características demográficas, las características clínicas de las lesiones, tratamientos previos y variables de eficacia.

## Características demográficas

- 1) Edad: según años cumplidos en el momento del estudio.
- 2) Sexo: según sexo biológico y se clasificó como masculino o femenino.

## Características clínicas de las lesiones

- 1) Número: se consideró como verrugas múltiples mayor o igual a cinco.
- 2) Localización: piel y/o mucosas.
- 3) Tipo de verrugas: vulgares, plantares, condilomas acuminados.
- 4) Tiempo de evolución de la enfermedad: se midió en meses desde la aparición de las lesiones hasta el momento de la aplicación del IFN- $\alpha$ 2b.

## Tratamientos previos

Topicaciones con ácido salicílico o con ácido tricloroacético al 70 %, imiquimod 5% y podofilino semanal para lesiones genitales.

## Variables de eficacia

La respuesta al tratamiento se evaluó teniendo en cuenta el examen clínico del paciente, según las siguientes categorías:

- 1) Respuesta total: desaparición total de las lesiones luego de las aplicaciones de IFN- $\alpha$ 2b.
- 2) Respuesta parcial: disminución del número de lesiones en más de 50%.
- 3) Falta de respuesta: sin cambio en las lesiones.
- 4) Progresión: aumento del número o tamaño de las lesiones.
- 5) Recidiva: se consideró la aparición de lesiones nuevas en el área tratada en los casos en que se había obtenido respuesta total. El tiempo de

seguimiento de los pacientes con respuesta total para determinar la aparición de recidivas varió entre 2 y 8 meses dependiendo del momento de desaparición de las lesiones en el período establecido para el estudio.

### Métodos estadísticos

La información obtenida se llevó a una base de datos mediante Microsoft Excel 2007 y procesada con el programa estadístico SPSS 18.0°. Se realizó un análisis estadístico del tipo descriptivo, utilizando medidas de resumen para variables cualitativas (porcentajes).

### RESULTADOS

La muestra inicial fue de 45 pacientes entre 2 y 16 años de edad. Siete pacientes abandonaron los controles y el seguimiento, por lo cual la muestra final quedó conformada por 38 pacientes de los cuales el 52,6% eran mujeres.

En función de las variables de eficacia los resultados obtenidos fueron:

- El 81,5% de los pacientes presentó mejoría clínica.
- El 42,1% obtuvo respuesta total y el 39,4% respuesta parcial.
- En el 15,8% de los pacientes no hubo respuesta. El 2,7% de los pacientes manifestó recaída y ningún paciente presentó progresión (Gráfico 1).
- De los pacientes que presentaron respuesta total la vía de administración fue subcutánea para el 56,2% e intralesional para el 43,8%. El 75% de ellos recibió una sola dosis, el 18% requirió una segunda dosis y el 7%, una tercera (Gráficos 2 y 3).
- De los pacientes con respuesta parcial, la vía de administración fue subcutánea para el 60% e intralesional para el resto. El 33,2% recibió hasta el momento una única aplicación, el 26,7% recibió dos, el 26,7% recibió tres, el 6,7% recibió cuatro y otro 6,7% recibió cinco aplicaciones.
- De los pacientes que no presentaron respuesta al tratamiento, el 66,7% recibió el interferón por vía subcutánea y el resto por vía intralesional. La mitad de los pacientes recibió hasta el momento una única dosis y el 50% recibió tres dosis (Gráficos 2 y 3) (Fotos 1A-4B).

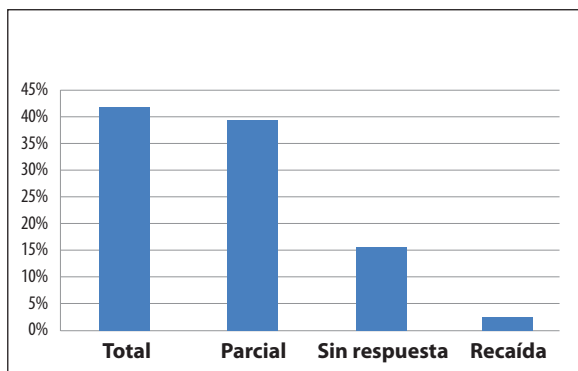


GRÁFICO 1: Tipo de respuesta.

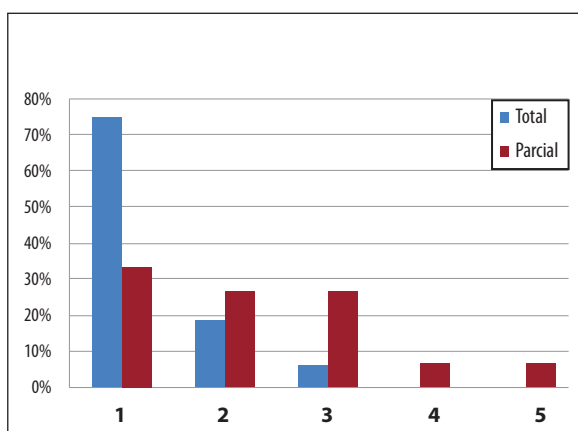


GRÁFICO 2: Número de aplicaciones.

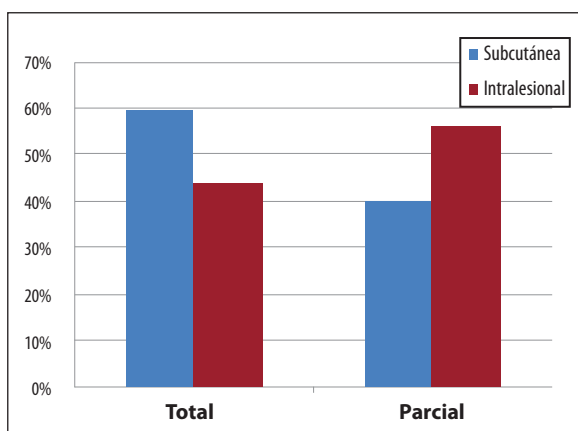
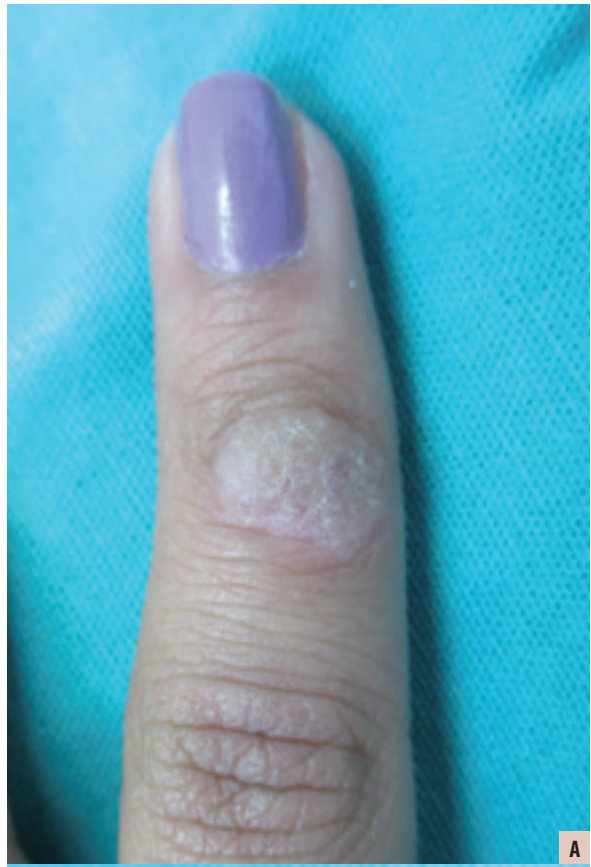


GRÁFICO 3: Vías de administración.



**FOTO 1: A)** Paciente con condilomas acuminados antes del tratamiento con IFN- $\alpha$ 2b. **B)** La misma paciente luego de la segunda aplicación de IFN- $\alpha$ 2b.



**FOTO 2: A)** Paciente con verruga vulgar, al mes de la segunda aplicación de IFN- $\alpha$ 2b. **B)** La misma paciente a los dos meses de la segunda aplicación.



**FOTO 3: A)** Paciente con verruga vulgar antes del tratamiento con IFN- $\alpha$ 2b. **B)** Paciente al mes de la segunda aplicación.



**FOTO 4: A)** Paciente con verrugas vulgares antes del tratamiento con IFN- $\alpha$ 2b. **B)** El mismo paciente al mes de la primera aplicación.

## DISCUSIÓN

Existen diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento de lesiones por HPV. La elección del tratamiento depende de la localización, el tamaño, la cantidad y el tipo de verrugas, así como de la edad y la cooperación del paciente. La existencia de numerosas modalidades terapéuticas refleja que ninguna es totalmente efectiva. La mayoría de los tratamientos apunta a la destrucción de las verrugas.

Existe discrepancia entre los autores sobre la utilización de IFN- $\alpha$ 2b para el tratamiento de lesiones por HPV. Por otra parte, la Food And Drug Administration de Estados Unidos (FDA) sólo acepta el

tratamiento de estas lesiones con IFN- $\alpha$ 2b por vía intralesional, a pesar de existir varias publicaciones donde se menciona el uso de la vía subcutánea. Nuestra experiencia con dosis menores a las utilizadas en otras publicaciones ha sido satisfactoria.

## CONCLUSIONES

Utilizamos dosis de IFN- $\alpha$ 2b menores a las descritas en la mayor parte de las publicaciones, en dosis de 300.000 UI por aplicación. El intervalo interdosis fue mayor a los publicados hasta la fecha. Los resultados obtenidos fueron similares para ambas vías de administración. No se observaron, comparativamente, diferencias

en la respuesta al tratamiento entre las lesiones cutáneas y las lesiones mucosas. Nuestros pacientes no presentaron efectos adversos con la dosis de interferón utilizada. El IFN- $\alpha$ 2b resultó ser una medicación de costo accesible. En nuestra experiencia, el 81,5% de los pacientes presentó algún grado de mejoría clínica.

## COMENTARIOS

La realización de nuevos trabajos con mayor número de muestras estudiadas, utilizando el IFN- $\alpha$ 2b por vía subcutánea e intralesional y a las dosis que hemos utilizado para el tratamiento de lesiones cutáneas y mucosas producidas por el HPV, ayudará a obtener resultados confiables que permitan evaluar de forma más precisa el impacto de esta terapéutica.

**Agradecimientos:** a las Dras. Silvia Pueyo y Gabriela Litwak, cuyos trabajos y experiencia nos han alentado para la utilización del interferón en nuestra población. Al Dr. Horacio González y a la Sra. Ma. Victoria Fasano del Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas (IDIP) de La Plata, por su tiempo y asesoramiento. A Guillermina Güidoni, bibliotecaria de nuestro hospital por su colaboración en la búsqueda bibliográfica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Boggio P. Infecciones por Virus del papiloma humano. En: Larralde M, Abad E, Luna P. *Dermatología pediátrica*. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2010: 199-206.
- Jaled MM, Moreno HC. Virus papiloma humano (HPV) Parte II - Clínica y terapéutica. *Dermatol. Argent*. 2010; 16: 102-108.
- Androphy E, Kirnbauer R. Infecciones por papilomavirus humano. En: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, et al. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. Ed. Médica Panamericana, Madrid; 2014: 2421-2423.
- Litwak G, Pueyo S. Verrugas vulgares: tratamiento con interferón alfa 2b intralesional. *Dermatol. Pediatr. Latinoam*. 2013; 11: 37-41.
- Azanza JR, Catalán M. Fármacos antiviricos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. Editorial Masson, Madrid; 1992: 1106-1108.
- García IC, Vidart Aragón JA. Tratamiento con interferón de las lesiones por papilomavirus humano. Disponible en: <http://www.elmedicointeractivo.com/ap1/emio/d/documentos/obstericia/nuevo/cap7.pdf> Acceso el 1 de agosto de 2015.
- Carrillo Pacheco A, Hernández Valencia M, Hernández Quijano T, Zárate A. Terapéutica en infección por virus del papiloma humano. *Ginecol. Obstet. Mex*. 2012; 80: 712-719.
- Alfonso Trujillo I, López Saura PA, Cazarez Pérez D, Tamargo Barbeito TO, et al. Caracterización clínica, epidemiológica y terapéutica de pacientes con condiloma acuminado. *Dermatol. Peru*. 2014; 24: 80-87.
- Armstrong DKB, Maw RD, Dinsmore WW, Morrison GD, et al. A randomised, double-blind, parallel group study to compare subcutaneous interferon alpha-2a plus podophyllin with placebo plus podophyllin in the treatment of primary condylomata acuminata. *Genitourin. Med*. 1994; 70: 389-393.
- Rockey PF, Tyring SK. Interferons alpha, beta and gamma therapy of anogenital human papillomavirus infections. *Pharmacol. Ther*. 1995; 65: 265.
- Brennan BJ, Xu ZX, Grippo JF. Evaluation of the absolute bioavailability of pegylated interferon alfa-2a after subcutaneous administration to healthy male volunteers: an open-label, randomized, parallel-group study. *Clin Therapeutics*. 2012; 34: 1883-1891.
- Salazar P, Figueroa C, Sehtman A, Donatti. Interferones: aplicaciones en dermatología. *Act. Terap. Dermatol*. 2011; 34: 6-18.

## DERMATÓLOGOS JÓVENES

### ★ Piense en... GRANULOMA PIÓGENO y elija una opción

Florencia Díaz



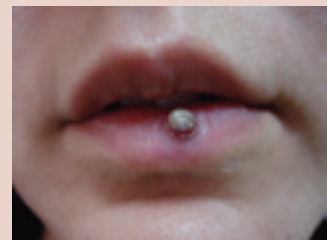
» 1



» 2



» 3



La solución, en la página 95