

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**“EFICACIA DEL INTERFERÓN ALFA 2-B INTRALESIONAL EN
PACIENTES CON PROBLEMA DE PAPILOMATOSIS GENITAL Y
EMBARAZO”**

**HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA
SERVICIO DE INFECTOLOGÍA
INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
ENERO 1995 – DICIEMBRE 2000**

ERICK GILMAR DEL CID FUENTES

MÈDICO Y CIRUJANO

Guatemala, agosto de 2002

I. TITULO

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN ALFA - 2b
INTRALESIONAL EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
PAPILOMATOSIS GENITAL Y EMBARAZO**

(Estudio descriptivo retrospectivo con pacientes atendidas en el servicio de infectología del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, periodo comprendido de enero de 1,995 a diciembre del 2,000. Guatemala, Ciudad.)

ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

El objetivo general de esta investigación es proporcionar conocimientos a los ya existentes que beneficien a la población de mujeres embarazadas con papilomatosis, utilizando como terapia el Interferón Alfa 2B. No se publicarán nombres, números de afiliación o fotografías, para resguardar el derecho de integridad. Los resultados podrán ser publicados.

EJECUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Se solicitará autorización al Jefe del departamento Médico Clínico del Hospital de Gineco-Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, para la revisión de fichas clínicas en busca de pacientes embarazadas con diagnóstico de papilomatosis vulvar y que reúnan los criterios de inclusión. La recolección de datos será realizada por mi persona en un lapso de 6 semanas, los resultados obtenidos serán de utilidad para conocer la eficacia del Interferón aplicado de forma intralesional y en el futuro escoger la mejor modalidad terapéutica.

INDICE

	Página
I. INTRODUCCIÓN	1
II. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	2
III. JUSTIFICACIÓN	3
IV. OBJETIVOS	4
V. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA	5
VI. METODOLOGÍA	24
VII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	29
VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS	34
IX. CONCLUSIONES	35
X. RECOMENDACIONES	36
XI. RESUMEN	37
XII. BIBLIOGRAFÍA	38
XIII. ANEXO	41

I. INTRODUCCIÓN

La papilomatosis vulvo vaginal es la enfermedad de transmisión sexual mas frecuente en Guatemala, ocupa el 33% de todas las consultas en las clinicas de enfermedades de transmisión sexual. En Estados Unidos, 24 millones de mujeres están infectadas con el Virus del Papiloma Humano (VPH) y el 93% cursa con algún tipo de lesión precancerosa de bajo o alto grado de malignidad. El 25% de carcinomas in situ de la vulva y del 5-14% de carcinomas invasivos vulvares estan asociados al (VPH). El agente causal es el Papiloma Virus, que pertenece a la familia papovaviridae, causante de la papilomatosis vaginal, cervical y perineal. Su desarrollo aumenta durante el embarazo debido a influencias hormonales, aumento de la humedad vaginal y disminución del sistema inmune, constituyéndose en un riesgo elevado para la paciente de sufrir una transformación maligna, principalmente por los tipos 16,18,31,32,33,34,35,39,42,48,51,52,53 y 54, y para el recién nacido de una papilomatosis laríngea.

El presente estudio es de tipo descriptivo retrospectivo, realizado en el servicio de Infectología del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, en donde se revisaron las fichas clínicas de pacientes embarazadas con diagnóstico de papilomatosis vaginal, atendidas en el periodo de enero de 1,995 a diciembre del 2,000, con el objetivo de determinar la eficacia del Interferón Alfa 2B aplicado intralesional, estableciéndose que el grupo etáreo mas afectado fue el comprendido entre las edades de 21 a 25 años con un 45.27% de la población de estudio, que en total fueron 254 casos. La edad gestacional a la que se inició tratamiento en un mayor número de casos, correspondió al tercer trimestre con 133 casos que equivalen al 52.36%, la vía de resolución del embarazo vía cesárea correspondió a 127 casos, que equivalen al 50%, la paridad más afectada fue la primer gesta con 116 casos, que equivale al 65.35%. Como conclusión final del estudio, se comprobó la eficacia del Interferón Alfa 2B en 122 casos, con un 48.03% de casos, aspecto que es compatible con lo reportado por la literatura.

II. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La papilomatosis durante el embarazo es definida como: la presencia de tejidos condilomatosos secundarios a la infección por el Virus de Papiloma Humano que puede cubrir el perine, vagina, cervix y el recto al punto de limitar la micción y defecación. (12,14)

El Virus del Papiloma Humano puede asumir una forma latente intranuclear, en la cual solamente se expresan fragmentos de ADN viral, que pueden incorporarse a las células huésped, y, a través de ésta inducir la transformación maligna. observándose que el 25% de carcinoma in-situ de la vulva y del 5-14% de carcinomas invasivos vulvares están asociados con condilomas de piel vulvar. Durante el embarazo las lesiones papilomatosas aumentan de tamaño debido a influencias hormonales y disminución del sistema inmune, constituyéndose en un riesgo elevado para ella de adquirir infecciones vaginales secundarias que favorezcan la ruptura prematura de membranas ovulares y permitan la infección intraútero del recién nacido. (9,23,25,26)

A través de este estudio se pretende determinar la eficacia del Interferón Alfa 2B intralesional como una alternativa terapéutica en pacientes con papilomatosis y embarazo que consultaron el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante el período de enero de 1,995 a diciembre del 2,000.

III. JUSTIFICACIÓN

La papilomatosis durante el embarazo es un problema frecuente e importante en Guatemala y en todo el mundo. Existe una gran cantidad de efectos adversos de los condilomas sobre el bienestar materno y fetal.

Estudios realizados (EEUU y Europa) reportan que la infección del aparato genital femenino por el Virus del Papiloma Humano, se ha convertido en la enfermedad de transmisión sexual más frecuente, mencionando que no existe motivo para creer que esto no es válido para mujeres embarazadas. Otros reportes indican que hay secuencias de ADN de Virus de Papiloma Humano en el frote cervical de más del 10% de las mujeres seleccionadas al azar con frotos de Papanicolau y colposcopia negativa, que acuden a alguna clínica de enfermedades de transmisión sexual, lo que sugiere que la incidencia real de esta enfermedad ha sido subestimada.

En nuestro país con las modalidades terapéuticas existentes con Ácido bicloroacético y tricloroacético, podofilina, quirúrgicas, quimioterapia local e inmunoterapia la infección por el Virus del Papiloma Humano es frecuente en la población en edad fértil.

El Interferón descubierto en la década de los 50, fue la primer linfocina de uso clínico, producido por el cuerpo de forma natural y obtenido sintéticamente a partir de la E. coli, actúa inhibiendo la replicación viral.

El propósito del presente estudio es determinar si el Interferón aplicado intralesionalmente fue capaz de inhibir la replicación viral y la regresión de la lesión hasta el punto de permitirle a la afectada un parto normal con el menor riesgo para el bebé.

IV. OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la eficacia del interferón alfa 2B intralesional en pacientes con problema de papilomatosis vulvogenital y anal embarazadas en el servicio de infectología del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, en el período comprendido de enero de 1,995 a diciembre del 2,000.

ESPECÍFICOS

- Determinar el grupo etáreo y paridad más afectada.
- Identificar la edad gestacional a la que se inicio tratamiento.
- Determinar vía de resolución del embarazo.
- Determinar el porcentaje de curación, mejoría y fracaso.

V. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

PAPILOMA VIRUS

HISTORIA

Aunque las primeras descripciones médicas de las verrugas datan de tiempos muy remotos, sólo desde época muy reciente se sabe que son infecciones causadas por virus. Un repaso de los libros de texto y otras fuentes de literatura médica, parecen enseñar que tradicionalmente los médicos no han considerado las verrugas dignas de especial atención, sólo en los últimos años se les ha tomado en serio, desde que se ha puesto de manifiesto que la incidencia de condilomas acuminados (también llamadas verrugas venéreas, verrugas genitales, o vegetaciones venéreas) está creciendo parcialmente con la del cáncer del cuello uterino. Conviene recordar que existen lesiones cutáneas denominadas verrugas, pero que no son verrugas víricas (por ejemplo: Las verrugas seborreicas o seniles y la queratosis seborreicas) y que los términos papila y papiloma son en realidad descriptivos de una forma morfológica determinada.

Su etiología venérea, que se sospechó por mucho tiempo, se reconoció en el año 1,954, y se confirmó en 1,968, al demostrar partículas virales dentro de las lesiones y unos años más tarde al identificar virus específicos que pertenecen al grupo de los papiloma virus. (8 y 27)

CLASIFICACIÓN

Los Virus del Papiloma Humano pertenecen a la familia Papoviridae y comprende dos géneros, polyomavirus y papiloma virus. Los virus de este último de mayor tamaño, poseen un genoma más grande y tienen más importancia como patógenos humanos.

Los papiloma virus aislados se clasifican por medio de características moleculares. Los “tipos” virales comparten menos del 50% de homología en su ADN. Se han aislado más de 150 serotipos distintos. (7,8,10 y 23)

DEFINICIÓN

El Virus del Papiloma Humano (VPH), infecta selectivamente el epitelio y las mucosas. Estas infecciones pueden ser asintomáticas, producir verrugas o asociarse a diversas neoplasias, benignas y malignas. Modelos experimentales y los análisis en tumores humanos sugieren que el virus VPH es un factor etiológico en el desarrollo del carcinoma de células escamosas de la cavidad oral y a nivel cervical (segundo tumor maligno en frecuencia que afecta a la mujer) relacionando a los serotipos 16 y 18 respectivamente. (4,12,13,15 y 23)

ETIOLOGÍA

Los papiloma virus constituyen el género A de los virus de la familia papoviridae, el género B lo integran polyomavirus, que incluyen el virus SV 40 de los monos y el virus K de los ratones, usados como modelos experimentales en el estudio de la oncogenesis. Aunque los que nos importan son los papilomavirus humanos, existen otros papilomavirus que infectan a las ovejas, caballos, ganado vacuno, conejos, ciervos y pájaros.

Los virus del papiloma humano tienen características únicas, no tienen cubierta, miden de 50 a 55 nm de diámetro, con cápsides icosaédricas formadas por 72 capsómeros, contienen un genoma circular de doble tira con 7,900 pares de bases aproximadamente, sus proteínas estructurales equivalen de un 88% a 90% de la masa de los viriones y son resistentes al éter.

La caracterización de los tipos de papiloma virus humano ha permitido identificar los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39 y 42

relacionados con localizaciones ano genitales y se consideran de alto riesgo los tipos 5, 11, 16, 18, 31, 33, 45 y 56. (3, 7, 10 y 15)

EPIDEMIOLOGÍA

La papilomatosis genital es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente, según las clínicas de enfermedades de transmisión sexual (E.T.S.), es frecuente encontrarla en asociación con otras enfermedades como las causadas por Tricomonas, Gardnerella, Monilia, Herpes virus, Sífilis y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. En la ciudad de Guatemala y en la mayoría de los países del mundo, ocupando en nuestro país el 33% de todas las consultas en dichas clínicas. Los papilomas, son proliferaciones epidérmicas causadas por el virus del papiloma humano (Papovavirus), los virus papiloma producen infecciones locales de la piel y membranas mucosas (tracto gastrointestinal, respiratorio y genital), tanto en humanos como en animales, especialmente en ganado, conejos y perros. Los virus del papiloma humano no producen infecciones sistémicas, sino únicamente verrugas, condiloma plexo y papilar, siendo su incidencia estimada más en adultos jóvenes y su desarrollo aumenta a menudo durante el embarazo y en pacientes inmunosuprimidos. En todo el mundo se reporta un incremento anual de infecciones causadas por papilomas genital, más o menos se han reportado alrededor de 66 tipos de dicho virus, cada uno de ellos con diferentes manifestaciones clínicas e implicaciones, la transmisión del virus del papiloma humano casi siempre se transmite a través del contacto con la piel, la forma más común es por transmisión por contacto sexual, siendo alrededor del 50% de riesgo de infección del primer contacto sexual, y tiene un período de incubación que oscila entre los 2 y 3 meses, la prevalencia de las lesiones condilomatosas del cuello uterino es de 10-15/1000 mujeres en edad reproductiva, la edad más frecuente afectada oscila entre los 17-19 años, con un promedio de 25 años, la correlación entre el condiloma y la neoplasia cervical intraepitelial oscila entre 5-55%, los condilomas cervicales planos y papilares están ocasionalmente asociados a carcinoma invasivo.

Estudios recientes epidemiológicos, colposcópicos y citopatológicos llaman la atención de la alta prevalencia de lesiones

condilomatosas del cuello uterino en mujeres sexualmente activas, el aumento en el número de pacientes con condiloma refleja un mejor conocimiento clínico y patológico de la lesión, de ahí que varias lesiones cervicales previamente interpretadas como neoplasias intraepiteliales grado I (neoplasia ligera) y una proporción significativa de displasia grado II (displasia moderada), en la actualidad se considera como variante plana del condiloma acuminado el llamado condiloma plano, verruga viral, verruga atípica del cuello uterino, la cual no puede ser apreciada a simple vista, pero puede descubrirse por citología y colposcopia. Al igual que el virus del herpes simple, el virus del papiloma humano puede asumir una forma latente intranuclear, en la cual solamente se expresan fragmentos de DNA viral, estos fragmentos de DNA viral pueden incorporarse en el DNA de las células huésped, y, a través de ésta inducir la transformación maligna.

Puede observarse que el 25% de carcinoma in-situ de la vulva y del 5-14% de carcinomas invasivos vulvares están asociados con condilomas de piel vulvar, desde el momento que la etiología viral del condiloma es verdadera, es probable que el virus del papiloma humano se encuentre estrechamente relacionado con la carcinogenesis escamosa del cuello uterino. Los tipos de papilomavirus 16, 18, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 48, 51, 52, 53, y 54, son los más asociados con el carcinoma genital y cervical, los tipos 16 y 18 son los más relacionados con carcinoma escamoso. (9, 23, 25 y 26)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las verrugas venéreas (condilomas acuminados) aparecen en la piel y mucosas de los genitales externos internos y región perianal. El diagnóstico diferencial debe hacerse con los condilomas planos de la sífilis secundaria molusco contagioso, pápulas peneanas perladas, fibroepiteliomas y diversas neoplásias muco cutáneas benignas y malignas. Se transmiten sexualmente y su período de incubación es de 1 a 6 meses.

Las verrugas aparecen primero en el introito posterior y labios adyacentes, suelen afectar la vagina y cervix. Las verrugas voluminosas pueden acarrear problemas de obstrucción del canal del parto.

En las mujeres pueden ocurrir verrugas sobre horquilla, labios, vulva, cuello uterino, tercio superior de la vagina, suelen presentarse como masas fungiformes voluminosas semejantes a la coliflor, que presentan ulceración o infección superficial. En lo referente a papilomatosis respiratoria, no es más que un crecimiento de células epiteliales benignas de las vías respiratorias en zonas ampliamente dispersas.

En la laringe provocan ronquera y estrechamiento de la vía aérea hasta causar obstrucción. Otras presentaciones frecuentes de la enfermedad son crecimientos solitarios de la cavidad bucal, vestíbulo nasal o nasofaringe, que suelen ser asintomáticas. Frecuentemente los papilomas de la laringe se reproducen con rapidez después de una resección microscópicamente completa de la lesión papilomatosa, esta proliferación se caracteriza por la difusión lateral hacia zonas no afectadas, así como extensión hacia abajo en tráquea y en una pequeña proporción hasta los pulmones. (7, 19, 24, 26 y 27)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la papilomatosis es clínico, pero en algunos casos, como en lesiones sub-clínicas que son los casos en su mayoría, se recurre a la biopsia, proteína C reactiva, hibridización molecular y a la serología, ya que los pacientes con condiloma poseen anticuerpos específicos de IgM contra el papovirus, de 6 a 12 meses post-infección, que es el período máximo de título de anticuerpo en la paciente. En cuanto a la papilomatosis laríngea, el diagnóstico es por laringoscopia directa y broscoscopia. (7, 9 y 23)

CONSIDERACIONES MATERNAS Y FETALES

La vigilancia inmunológica durante el embarazo da una prevalencia real del papiloma genital manifiesto con problemas urgentes de tratamiento para la mujer gestante infectada por HPV. El grupo más grande de pacientes con embarazo que padecen de infección con HPV tienen enfermedad subclínica. 2% o más de las mujeres en edad de procrear tienen algún dato colposcópico de infección por HPV. En el grupo de pacientes asintomáticas, estudios complicados de hibridación del DNA pueden indicar una cifra real, mucho mayor.

Un grupo menor de pacientes tiene condiloma confluyente sintomático que produce dolor y hemorragia considerables y un porcentaje mucho menor tienen lesiones tan grandes que pueden obstruir la vagina; constituyen un riesgo de hemorragia e infección que pueden poner en peligro la vida.

La mayor preocupación obstétrica en estas pacientes es la transmisión materno-fetal, dado la potencia de morbilidad a largo plazo (aparición de papilomatosis respiratoria laríngea) y por la posibilidad de que todas las mujeres con condiloma genital afecten a su feto. Se desconoce el riesgo de transmisión fetal del virus del papiloma humano en el grupo de pacientes asintomáticas negativas desde el punto de vista clínico, sin embargo, puede ocurrir infección intrauterina con enfermedad subclínica, y ocurre infección de la laringe fetal por deglución del líquido amniótico que contiene DNA de HPV o el virus intacto. La ventaja terapéutica de aislar los papilomas manifiestos es casi nula y el número de neonatos en riesgo es mucho mayor que lo que antes se consideró. (7, 19 y 24)

TRANSMISIÓN MATERNO FETAL

No se conoce el modo preciso de transmisión del virus del papiloma humano materno-fetal, aunque es tentador especular que

la inoculación puede ocurrir durante el parto a su paso por el canal vaginal, aunque no hay pruebas directas que lo comprueben. Se recomienda cesárea electiva para prevenir la papilomatosis respiratoria fetal. (7, 19 y 24)

En un estudio realizado en 1,998 en el National Cancer Institute (U.S.A.) sobre papilomatosis, se comprobó que solo 1 de 109 pacientes con papilomatosis de comienzo juvenil había nacido por cesárea. La edad máxima de papilomatosis laríngea juvenil es entre dos y cinco años, por tanto se indicará cesárea profiláctica para la prevención de papilomatosis laríngea, ya que la presencia del virus es al momento y el apareamiento de las lesiones es tardío. (12)

En lo referente a la etiología de la papilomatosis laríngea y su relación con el condiloma genital del adulto, se ha investigado que es producida por HPV de tipos 6 y 11 que se encuentran con mayor frecuencia en condilomas genitales del adulto. También se hizo notar el antecedente de condilomas en 30% o más de las madres con hijos afectados por papilomatosis laríngea juvenil. (12 y 14)

Por estos motivos se supone que el aparato genital del adulto es la fuente de infección de la papilomatosis laríngea. Casi todos los autores consideran que esta transmisión ocurre durante el embarazo o en el nacimiento y que los recién nacidos se infectan al pasar por el conducto del parto de una madre infectada por HPV o al ingerir líquido amniótico dentro del útero. De manera similar la valoración del riesgo de una madre con HPV de transmitir el virus al feto enfrenta dificultades.

Las cifras calculadas del riesgo de desarrollo de papilomatosis laríngea juvenil en hijos de madres infectadas, varía de 1:80 a 1:1,500, con aseveraciones recientes de que es razonable un riesgo de 1:1,000. Según la vía del parto se supone que el riesgo es menor con la cesárea.

Varios estudios señalan la posibilidad de infección intrauterina antes del parto, por transmisión transplacentaria del virus, más bien

que el contacto directo de la laringe fetal con tejidos maternos a su paso. (4, 10, 19 y 24)

TRATAMIENTO

Las indicaciones del tratamiento de la infección HPV, durante el embarazo, se basan en:

1. Dolor y hemorragias maternas y riesgo potencial de infección.
2. Posible obstrucción del trabajo de parto.
3. Preocupación en cuanto a infección adquirida ante parto o transparto con inoculación de las vías respiratorias fetales y aparición subsiguiente de papilomatosis laríngea.
4. Riesgo de presentar lesiones pre-cancerosas posteriormente.

Modalidades terapéuticas para el condiloma genital:

1. Ácido bi y tricloroacético y podofilina.
2. Métodos destructivos o quirúrgicos, criocirugía, electrocauterización, láser de CO₂.
3. Quimioterapia local.
4. Inmunoterapia: interferones, estimulantes de leuquinas e interleuquinas.

INTERFERÓN

En la década de los 50 se descubrió que sustancias naturales producidas por el cuerpo (interferones) podían detener la reproducción de virus en el cuerpo y retardar o frenar el crecimiento de células cancerosas. El interferón fue la primer linfokina de uso clínico, la cual es una glicoproteína que es una sustancia biológica activa que inhibe la replicación viral y se obtiene de la *Escherichia coli*.

Durante las últimas décadas, se han realizado grandes progresos para tratar enfermedades serias, uno de tales avances es la droga interferón. Los interferones son parte del sistema de defensa natural

del cuerpo humano. Se trata de citoquinas que confieren resistencia frente a las infecciones vírales e inhiben la proliferación celular, se ha demostrado in vitro e in vivo que poseen actividad antiviral, antitumoral e inmunorreguladora, desde su descubrimiento por Isaac y Lindemann en 1957, los interferones se han convertido en una importante arma terapéutica que ayuda a regular el sistema inmune, combatir las infecciones y detener el crecimiento tumoral.

INTERFERONES ENDÓGENOS

Clasificación y genética

Los interferones se clasifican en dos tipos: Los interferones tipo I que incluyen a la familia del interferón Alfa y a la del interferón Beta y el tipo II que está conformado por el interferón Gamma.

Los interferones Alfa están codificados dentro del genoma humano en un grupo de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 9. Como grupo presenta una secuencia homogénea del 80%. Existen al menos 25 subespecies de interferón Alfa.

Los interferones Beta, también codificados en el cromosoma 9, provienen de un solo gen, que se encuentra localizado cerca de los genes del interferón Alfa. Los interferones Beta tienen un 29% de similitud estructural con los interferones alfa, y se conocen dos subespecies de interferón Beta.

El interferón Gamma, al igual que el interferón Beta, proviene de un solo gen, pero éste está localizado en el cromosoma 12 y no tiene una secuencia homóloga con el interferón Alfa o el Beta.

Inductores, Productores y Receptores

Aunque virtualmente cualquier célula enucleada, si se induce puede producir interferones tipo I, ciertas células son las productoras primarias y están asociadas con un tipo particular de interferón (ver

tabla I). Las células B (y otros leucocitos) pueden producir interferón Alfa, mientras que las células T producen el interferón Gamma. Los fibroblastos y las células epiteliales son las principales productoras del interferón Beta.

Una vez producido, el interferón es secretado hacia los fluidos extracelulares, donde se unen a uno de los dos tipos de receptores celulares que existen. Los interferones tipo I se unen a los receptores tipo I, el cual puede ser receptor múltiple o receptor de múltiples sub-unidades. El interferón tipo II, interferón Gamma, se une al receptor tipo II. La unión con el receptor activa señales citoplasmáticas que viajan al núcleo de la célula, causando una rápida inducción transitoria de algunos genes y la supresión de otros. El interferón Alfa se conoce como interferón leucocitario y se han identificado al menos unos 25 subtipos diferentes de interferones Alfa, que difieren ligeramente uno de otro en la secuencia de los aminoácidos.

El interferón Beta es conocido como interferón fibroblástico y se han identificado dos subtipos. El interferón Gamma se llama también interferón inmune y se ha aislado un solo tipo.

Los interferones Alfa y Beta son estables al ácido y el interferón Gamma es labil. Dentro de los interferones Alfa, los más conocidos son el interferón Alfa 2a y el Alfa 2b. Estos interferones difieren en un aminoácido: el interferón Alfa 2a tiene lisina en la posición 23 de la cadena, mientras que el interferón Alfa 2b la lisina es reemplazada por arginina. Esta diferencia puede ser la responsable de las diferencias antigénicas observadas, ya que el interferón Alfa 2a es más antigénico que el Alfa 2b.

Tabla I. Inductores y productores de interferones

ESPECIE DE INTERFERÓN	INDUCTORES	PRODUCTORES
Interferón Alfa	Células extrañas, células infectadas con virus, células tumorales. Células, productos bacterianos y virus.	Leucocitos (Células B, linfocitos L o nulos y macrófagos).
Interferón Beta	Virus y otros ácidos nucleicos extraños.	Fibroblastos, células epiteliales y macrófagos
Interferón Teta	Antígenos extraños a los cuales son sensibles las células T.	Células T, células natural Killer (bajo ciertas circunstancias).

Fuente: Boletín interferón Schering-Plough. S. A.

Piccoli, R. , Santoro, M.G. Nappi, C., Capodanno, M., de Santis, V. La Torre, P. C. Costa, S., Montemagno, V., realizaron un estudio en 3 formas de condilomatosis: microcondilomatosis (10 pacientes), condiloma inicial (25 pacientes) y condilomatosis florida, todos los pacientes fueron tratados con interferón Beta, vía intramuscular de acuerdo al siguiente esquema terapéutico. La primera semana se les administró 3 miliunidades de interferón Beta por 5 días con 2 días de intervalo, la segunda y tercera semana 2 miliunidades por 5 días más 2 días de intervalo. Los resultados evidencian una desaparición del 100% de las lesiones microcondilomatosas sólo en 10 casos (40%) se obtuvo una respuesta moderada, en 7 casos (28%) una poca respuesta y en 8 casos (32%) no sólo una ausencia de respuesta, sino una alta propagación de la enfermedad.

E. A. Granados Loarca, E. A. Estrada Barrondo, realizó un estudio en el servicio de urología clínica del Hospital de Especialidades de Occidente, Quetzaltenango, Guatemala. Sometiendo a estudio 75 pacientes con tratamiento de Interferón Alfa 2b respectivamente, 41 hombres (4 homosexuales) y 34 mujeres, los resultados evidencian que todos los pacientes mejoraron respecto a sus síntomas, persistiendo el dolor de los genitales en 2/24 varones y

en 2/14 mujeres. 10/18 varones y 3/10 mujeres, informaron malestar general. 14/16 varones y 11/12 mujeres, refirieron mialgias, las cuales se atribuyeron al Interferón, el tratamiento antigripal disminuyó estas molestias. La adenopatía cervical desapareció a las 3 semanas de tratamiento y la inguinal a las 2 semanas, los pacientes seropositivos se negativizaron entre las 4 y 6 semanas. (21, 26, 27 y 29)

FUNCIONES Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS DIFERENTES TIPOS DE INTERFERÓN

Los interferones son proteínas que transmiten señales intercelulares y por ende son agrupados junto a las hormonas peptídicas o las linfoquinas y las citoquinas, los interferones tienen una variedad de efectos; sin embargo, tres han sido investigados:

- Antivirales
- Antitumorales
- Inmunomoduladores

Una vez el interferón se une al receptor, se inicia una secuencia completa de eventos intracelulares, el interferón Gama tiene mayor efecto inmunoregulador que los interferones tipo I, mientras estos últimos están asociados con la actividad antiviral y antiproliferativa.

Tabla II. Funciones biológicas de los interferones

– Alteración de la membrana celular	– Regulación del antioncogén y del ocogén
– Acción antitumoral	– Acción antiviral
– Inhibición del crecimiento tumoral	– Elevación de la cito toxicidad de los linfocitos
– Acción inmunorreguladora	– Antiangiogenesis
– Inducción o inhibición de la diferenciación celular dependiendo de la célula blanco	– Activación del macrófago

Fuente: Boletín interferón Schering-Plough, S. A.

MECANISMO ANTIVIRAL

La actividad antiviral se conoce desde 1957 y ha sido estudiada durante 40 años, esta actividad se ha basado en tres observaciones: la producción de interferón coincide con la recuperación de muchas infecciones virales, la inhibición del interferón agrava la infección viral y el tratamiento con interferón protege contra las infecciones virales.

Los efectos antivirales del interferón son indirectos; el interferón actúa sobre las células susceptibles a los virus, induciendo a éstos a producir 20 proteínas efectoras, estas proteínas inhiben la translación, la trascricpción, el procesamiento de proteínas y la maduración viral, por lo tanto, protegen las células del huésped de la replicaron viral. La inhibición de la translación parece ser el principal mecanismo antiviral del interferón aunque acciones inmuno-reguladores producen un efecto antiviral, como el aumento de la expresión de los antígenos del complejo mayor de histo-compatibilidad, activación de los macrófagos, regulación de las células "natural killer" y de la células T citotóxicas e inducción de citoquinas. Otro mecanismo antiviral es el efecto del interferón sobre las membranas celulares (ejemplo, aumenta la fluidez de la membrana), lo cual puede influir en la maduración y liberación de viriones, como se ve en los retrovirus.

MECANISMO ANTITUMORAL

Los interferones ejercen su efecto antitumoral de forma directa e indirecta. Los efectos antiproliferativos directos incluyen la prolongación del ciclo de división celular del tumor, agotamiento de los metabolitos esenciales y lisis celular. Los efectos indirectos incluyen aumento de los antígenos de superficie celular, lo que da como resultado un aumento en el reconocimiento y muerte de las células tumorales por los leucocitos citotóxicos; aumento en la producción de anticuerpos, lo que da como resultado un aumento en la lisis de las células tumorales mediada por el complemento;

aumento de la citotoxicidad tumoral por los macrófagos, las células "natural killer" y las células T.

ACCIONES ANTIPROTOZOARIAS Y ANTIBACTERIANAS

Los interferones también se producen en respuesta a los protozoos, bacterias y productos bacterianos. Varios leucocitos y fibroblastos producen interferones cuando se infectan con bacterias intracelulares. La activación de los macrófagos y su actividad fagocítica producida por los interferones es una defensa esencial contra estas infecciones. Las células epiteliales pre-tratadas con interferón también son capaces de inhibir la invasión celular y la replicación intracelular por bacterias y protozoos.

Función Inmunomoduladora

El interferón juega un papel importante en la modulación del sistema inmune. El interferón aumenta la actividad de las células "natural killer", de los linfocitos que reconocen los antígenos de superficie, produciendo la muerte de las células infectadas con virus y las células tumorales.

El interferón puede alterar la proporción de las células "natural killer" (NK). Las células pre-natural killer, las cuales no son citotóxicas, pueden también ser activadas a su estado citotóxico "natural killer" por el interferón. La activación de las células pre-natural killer a "natural killer" es reversible cuando el interferón se discontinúa.

Los interferones pueden también alterar la actividad fagocítica de los macrófagos, así como también la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, de polimorfonucleares y de células asesinas. Además, el interferón puede aumentar la expresión de los antígenos de membrana del tumor y antígenos de histocompatibilidad, haciendo el tumor más reconocible y susceptible a las defensas del huésped.

Efectos Inmunológicos

- Disminución de la formación de anticuerpos (no siempre).
- Aumento de los componentes de la membrana celular (complejo mayor de histocompatibilidad, receptor Fc. micro globulina Beta2).
- Aumento o disminución de la inmunidad mediada por células.
- Aumento en la producción de citoquinas (interleuquinas).
- Aumento del efecto de las células T citotóxicas.
- Aumento del efecto de los macrófagos.
- Aumento de la actividad de las células "natural killer".

Fuente: Boletín interferón Schering-Plough, S.A.

Efecto Angiogénico

La angiogénesis es fundamental para el desarrollo y reparación. Para que un tumor crezca requiere de nuevos vasos sanguíneos y de la identificación de factores químicos que medien la angiogénesis. La mayoría de los tumores en el hombre persisten in situ por meses o años sin neovascularización hasta cuando un subgrupo de células en el tumor cambian a un fenotipo angiogénico. Este cambio a fenotipo angiogénico conlleva un cambio en el equilibrio local entre reguladores positivos y negativos en los microvasos de crecimiento.

La neovascularización permite a los tumores crecer y metastatizar. Las enfermedades angiogénicas son aquellas condiciones dominadas por el crecimiento anormal de microvasos. El interferón posee un efecto anti-angiogénico, ya que se ha demostrado que retrasa o detiene el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. El interferón inhibe el factor de crecimiento fibroblástico, una proteína importante en el proceso de la angiogénesis.

CÓMO SE OBTIENE CADA UNO DE LOS INTERFERONES DISPONIBLES COMERCIALMENTE

Hasta 1,979 en casi todos los estudios clínicos se utilizaba un IFN Alfa costoso y difícil de producir. Para producir este interferón se trataban glóbulos blancos con virus de parainfluenza de ratón, tipo Sendai, obteniéndose “interferón leucositario”, miles de donaciones de sangre se necesitaban para obtener suficiente interferón para tratar unos cuantos pacientes.

En 1,975, un método fue aplicado para la obtención de INF Alfa a gran escala, usando el virus Sendai para estimular una línea linfoblastoidea inmortalizada, obtenida del linfoma de Burkitt de una niña llamada Nalmawa. El producto final es una mezcla de al menos 22 subtipos de interferones Alfa, este interferón obtenido por producción de leucocitos de un linfoma, es el interferón natural (INF Alfa n-1), el cual es una mezcla de interferones Alfa. (3)

En 1,980, dos grupos independientes trabajaron en la producción de interferón mediante técnica recombinante a partir de la Echerichia coli. Hoy día se ha logrado obtener tres tipos distintos de interferón Alfa 2 a partir de esta técnica: El interferón Alfa 2a, el Alfa 2b y el Alfa 2c que difieren sólo en un aminoácido en la posición 23 ó 24. IFN Alfa 2a tiene lisina (AAA) en la posición 23 e histidina (CAT) en la posición 34, IFN Alfa 2b tiene arginina (AGA) en la 23 e histidina (CAT) en la 34, IFN Alfa 2c tiene arginina (AGA) en la 23 y arginina (GGT) en la 34.

El IFN Beta se produce igualmente a través de métodos recombinantes a partir de E. coli. En la técnica recombinante los interferones se preparan a partir de una clona de Echerichia coli que contiene un plasmado genéticamente modificado, que en el caso del interferón Alfa 2b ha sido hibridizado con un gen de interferón Alfa 2b proveniente de leucocitos humanos.

ANTICUERPOS CONTRA LOS INTERFERONES

Ningún efecto adverso como consecuencia del uso del interferón ha sido atribuido al desarrollo de anticuerpos contra los mismos, sin embargo, su presencia puede disminuir sus efectos terapéuticos y puede contribuir a que la respuesta a la terapia sea transitoria o permanente. Los anticuerpos contra el interferón pueden ser de dos tipos: anticuerpos que se unen al interferón (BI) y anticuerpos neutralizantes del interferón (NA). Según algunos autores el desarrollo de BI parece estar asociado con la reactivación de la enfermedad, la cual es independiente de la modificación de la dosis, otros autores señalan que el desarrollo de BI no afecta la inducción de la respuesta primaria al IFN.

Los anticuerpos neutralizantes son los responsables de las recaídas durante la terapia con interferón, en especial con el interferón Alfa 2a. La incidencia de los anticuerpos neutralizantes se relaciona con el interferón que se administre. Los estudios han demostrado que el uso del IFN Alfa 2a induce los niveles más altos de anticuerpos neutralizantes (20.2%) en comparación con los otros interferones, además, lo más relevante es que este porcentaje se asocia al IFN Alfa 2a.

Con los otros interferones los niveles y los títulos son más bajos. La producción de anticuerpos neutralizantes puede ocurrir espontáneamente en pacientes que nunca han recibido interferón de forma exógena, estudios realizados han evidenciado la presencia de anticuerpos neutralizantes a títulos altos, creando resistencia al subtipo de interferón que se administra y disminuye la respuesta al mismo y a otros subtipos de interferones.

Los anticuerpos que se unen al interferón (BI) aparecen a los tres meses de haber iniciado la terapia, mientras que los anticuerpos neutralizantes se desarrollan generalmente seis meses luego de iniciada la terapia. (2, 16, 18, 22, 28 y 29)

OBTENCIÓN DEL INTERFERÓN

Debido al método de fabricación del interferón mediante ingeniería genética, se garantiza un porcentaje de pureza del 99% (INTRÓN A), mientras que si el interferón es producido a partir de células tumorales puede estar contaminado con partículas virales e insertarse a nivel del oncogén en líneas celulares humanas. Igualmente un reciente análisis de composición de interferón Alfa 2b, fabricado en Cuba demostró un perfil de pureza bajo. (11, 17 y 20)

EFFECTO CLÍNICO EN LESIONES PAPILOMATOSAS

- Desaparición de las verrugas.
- Desaparición de los síntomas.

VENTAJAS TERAPÉUTICAS

1. Elimina el HPV de las células infectadas.
2. Inhibe la replicación viral y la proliferación del virus hacia las células no infectadas.
3. Como monoterapia o como terapia adyuvante a la terapia convencional reduce la tasa de recaídas y aumenta la tasa de respuesta.
4. Acorta dramáticamente la duración de la enfermedad.
5. Eficacia comprobada en verrugas peri-anales y en lesiones múltiples o diseminadas.
6. No produce dolor, ni alteración en la actividad sexual.
7. Permite tratar al paciente independientemente de la localización de la lesión.

DOSIS

- 3 A 10 Miliunidades (MIU).

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

- Sub-cutánea o intralesional.

INDICACIONES

- Como terapia adyuvante al tratamiento convencional de la papilomatosis, con el fin de reducir las recurrencias.
- En pacientes refractarios o recurrentes a la terapia convencional.
- En pacientes con múltiples verrugas genitales y/o lesiones extensas y/o recalcitrantes. (27)

EFFECTOS COLATERALES DEL INTERFERÓN

Los efectos colaterales más comunes del tratamiento con interferón son síntomas gripales de leves a moderados, y pueden incluir fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolor muscular y escalofríos que generalmente aparecen a las pocas horas de la inyección.

Estos síntomas tienden a disminuir a medida que se continúa con la medicación, las reacciones locales en el sitio de la inyección, tales como inflamación, sequedad, picazón, erupciones cutáneas y debilitamiento del pelo disminuyen mediante tratamiento sintomático.

VI. METODOLOGÍA

a. TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo – retrospectivo.

b. OBJETO DE ESTUDIO

Fichas clínicas de pacientes con diagnóstico de papilomatosis vulvar durante el embarazo y que hayan recibido tratamiento con interferón, en el período comprendido de enero de 1,995 a diciembre del 2,000.

c. TAMAÑO DE LA POBLACIÓN

Total de pacientes atendidas con papilomatosis en el período de estudio que son 254 fichas clínicas.

d. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluirán del estudio todas aquellas fichas clínicas de pacientes con diagnóstico de papilomatosis vulvar durante el embarazo, que recibieron menos de 2 dosis de interferón o que hayan recibido un tratamiento combinado con esta modalidad terapéutica y las papeletas que no contengan la información clara y suficiente.

e. **VARIABLES**

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Unidad de Medida
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha.	Se determinará en base a datos de ficha clínica.	Ordinal	Años cumplidos
EDAD GESTACIONAL	Tiempo transcurrido desde la fecundación hasta el nacimiento.	Se determinará en base a datos de última regla y USG.	Nominal	Semanas
VÍA DE RESOLUCIÓN	Se refiere a la vía a través de la cual tiene lugar el nacimiento.	Vía vaginal u operación cesárea.	Nominal	Quirúrgico, (cesárea), no quirúrgico (parto eutósico simple)
PARIDAD	Número de embarazos	Se determinará en base a registro de ficha clínica.	Ordinal	Número de embarazos
EFICACIA	Máxima capacidad de un fármaco o tratamiento para producir un resultado con independencia de la dosis.	Determinación de la mejoría de signos y síntomas.	Ordinal	Desaparición de las lesiones (curación), disminución del tamaño de la lesión (mejoría), sin cambios en las lesiones (fracaso)

f. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

No.	ACTIVIDAD	SEMANAS				Total Semanas
		1	2	4	8	
1	Selección del tema del proyecto de investigación		■			2
2	Elección del asesor y revisor			■		4
3	Aprobación del tema por la unidad de tesis USAC	■				1
4	Autorización para la elaboración del protocolo de investigación por el Jefe del Departamento Médico Clínico del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.				■	8
5	Recopilación de material bibliográfico.				■	8
6	Elaboración del proyecto de investigación.				■	8
7	Aprobación del proyecto por el área de docencia e investigación del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.		■			2
8	Aprobación del proyecto por la coordinación de tesis de la Universidad de San Carlos de Guatemala.			■		4
9	Ejecución del trabajo de campo.			■		4
10	Procesamiento de datos, elaboración de tablas y gráficas.	■				1
11	Análisis y discusión de resultados.	■				1
12	Elaboración de conclusiones, recomendaciones y resumen.	■				1
13	Presentación del informe final.		■			2
14	Aprobación del informe final.		■			2
15	Impresión del informe final.		■			2
16	Examen público en defensa de tesis.					
	TOTAL SEMANAS					50

DEFINICIÓN DE CASO

Toda paciente que fue diagnosticada por problema de Papilomatosis Genital en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y que ha sido tratada con Interferón Alfa 2-b intralesional durante el período comprendido de 1,995 a diciembre del 2,000, en la ciudad de Guatemala.

- **CURACIÓN:** Eliminación de las lesiones en número y tamaño.
- **MEJORÍA:** No aumento en el número y tamaño de las lesiones.
- **FRACASO:** Aumento en el número y tamaño de las lesiones.

VII. RECURSOS

a. HUMANOS

- Médicos Jefes del departamento de Ginecología y Obstetricia. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.
- Clínica de Infectología Hospital de Ginecología y Obstetricia.
- Asesores y revisor de tesis.
- Personal de archivo clínico. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.
- Biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas, USAC.
- Biblioteca de la Universidad Francisco Marroquín.

b. MATERIALES

- Textos de consulta
- Material bibliográfico
- Expedientes clínicos
- Boleta de recolección de datos
- Útiles de escritorio

c. FÍSICOS

- Instalaciones del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

d. ECONÓMICOS

– Transporte	Q. 500.00
– Fotocopias	Q. 100.00
– Internet	Q. 200.00
– Levantado de texto	Q. 200.00
– Costo de impresión de tesis	Q.1,000.00

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Allen. G. Structure and properties of human interferón from Namalwa Lymphoblastoid cells. Bio Chem J. No. 207, 1,982. Pages. 397-408.
2. Antonelli, et al. Clinical significance of recombinant interferón alpha 2 neutralizing antibodies in hepatitis patients J. interferón res. Vol. 14, 1,994. Págs. 211–213.
3. Atila T. Lorinez. Descubrimiento de infección por papiloma virus humano, mediante hibridación de ácido nucleico. Clínica de Ginecología y Obstetricia papiloma virus, temas actuales volumen No.2, 1,987.
4. Cotran et al. Patología Estructural y Funcional. 4ª. edición, editorial Interamericana, México, 1,990, Págs. 1,191-92, 1,376-77.
5. Enciclopedia Británica Interferon.www.Britanica.com
6. Friedman, Emanuel. Gynecological decision making. Segunda edición, pages 118-119.
7. Granados Loarca. E. A., Estrada Barrondo. Actas urológicas españolas 24 (5) 2,000. Pág. 1-5.
8. Hewitti, J. Lesiones vulvares infecciosas y parasitarias, enfermedades de la vulva, España. Págs. 41-46.
9. Ikemberg, Wagner et al. Identification of human papiloma virus in cervical swabs by desoxyribonucleic acid in situ hybridization. Ginecol. Obstet. 64: 767. 1,984.
10. Jawetz, Melnick y Adelberg. Microbiología Médica. 14 edición, Manual Moderno, S.A. de C.V., México, D.F. 1,992. Págs. 608-610.

11. Jerome Schwartz: Detection of Squirrel Monkey Retrovirus (SMRV) sequences in samples of commercially available interferon products by polymerase chain reaction. Poster presented at the ISICR Annual Meeting, Baltimore, November, 1,995. Págs. 6-11.
12. Sabres, Shering Plough. Journal of the National Cancer Institute, November 4, 1,998. Volumen 90, No. 21.
13. Sabres, Shering Plough. Journal of the National Cancer Institute, June 1,999; Vol. 91, No. 11.
14. Jones L. W., Wentz a. c. Burnett I. S. Tratado de Ginecología de Novak. 11ª. edición, Editorial Interamericana, México 1,991. Págs. 517-520.
15. Lomard Isabelle y col. Journal of Clinical Oncology. Vol. 16, No.8 (August), 1,998: pages 2,613-2,619.
16. McKenna R., Oberg K. Antibodies to interferon Alfa in treated cancer patients: Incidence and significance. Journal of interferon and cytokine research. No. 17 1,997: Pages 141-143.
17. Oberg K. Autoimmunity and antibodies to interferones in patients with carcinoid tumors—clinical consequences. SCI Prog. Abstracts. Eur. Interferon Work Shop. Hannover. Germany, Feb. 16-18, 1,994. Pág. 40.
18. Pastner, Bruce, MD. Infecciones genitales por virus del papiloma humano durante el embarazo. Clínica de Ginecología y Obstetricia, Volumen No. 2, 1,990.
19. P. G. Middleton et al. Insertion of SMRV-H Viral DNA at the c myc Gene Locus of a BL cell line and presence in established cell lines. Intj. Cancer: 52, 1,992. Págs. 451-454.

20. Piccoli, R., Santoro, M.g., Nappi, C., Capodanno, M., de Santis, V. La Torre, P.C. Costa, S., Montemagno, O. Clin. Exp. Obst. G. y N., Vol. 16, No. 1, 1989. Págs. 30-35.
21. Prummer. Et al. Recombinant interferon alpha 2 antibodies in renal cell carcinoma J. Interferon Res. Vol. 14, 1994. Págs. 193-195.
22. Reichman, Richard C. Principios de Medicina Interna de Harrison. 12ª. Edición, 1991. Págs. 868-869.
23. Sahah K., et al. Rarity os cesarean delivery in cases of juvenile onset respiratory papilomatosis, Obstet. Gynecol. 68:1,986. Págs. 795-799. 1986.
24. Schneider V. Kays, Lee Hm. Clinical significance of human papiloma virus infections of the lower genital trac. Obstet. Gynecol, 46:1,986. Pág. 261.
25. Schwarz David, et al. Tratamiento de los condilomas genitales en embarazadas. Clínica de Ginecología y Obstetricia. Temas actuales. Volumen No. 2. 1987.
26. Sheering Corporation, Kenilworth, NJ07033. All rights reserved. Prospect INTRON A 1991. Pages 1-17.
27. Sties, R. Et al. Resistance to recombinant Alfa 2ª in hairy cell Leukemia associated with neutralizing anti interferon antibodies. The New England journal of medicine, vol. 318, Num. 22, 1998.
28. Von Wussow et al. Clinical significance of anti-IFN Alfa antibody titres during interferon therapy. Lancet 2, 1987. Pág. 635-636.

A N E X O

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
UNIDAD DE TESIS
RESPONSABLE. ERICK GILMAR DEL CID FUENTES

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EFFECTO DEL INTERFERÓN INTRALESIONAL EN PACIENTES
CON PAPILOMATOSIS Y EMBARAZO

En el servicio de Infectología del Hospital de Ginecología y
Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, en el
período de enero de 1,995 a diciembre del 2,000.

1. DATOS GENERALES

Afiliación _____ No. Correlativo _____

2. DATOS DE LA PACIENTE

Edad de paciente _____ años

Edad gestacional: Semanas _____ F.U.R.

Semanas _____ U.S.G.

Numero de embarazos _____

Vía de resolución: P.E.S. _____ Cesárea _____

3. PACIENTES CON TRATAMIENTO ESTABLECIDO.

Curada _____

Mejorada _____

Fracaso _____