

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7147>

## Eficacia y seguridad de HeberFERON® en el tratamiento del condiloma acuminado

### *Efficacy and safety of HeberFERON® in the treatment of condylomata acuminata.*

Israel Alfonso-Trujillo, Amparito del Rocío Telenchano-Cabay, Yetter Cruz-León, Daniela Muñoz-Quiceno, Josué Jovanny Jojoa-Muñoz, Ángela Rosa Gutiérrez-Rojas

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** No se cuenta con una opción terapéutica contra los condilomas acuminados que asegure su curación total y el control absoluto de las recidivas.

**OBJETIVO:** Evaluar la eficacia y seguridad de HeberFERON® solo o coadyuvante a la criocirugía en el tratamiento del condiloma acuminado.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio piloto, con distribución al azar, abierto y controlado efectuado en pacientes con condiloma acuminado del hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba, del 1 de septiembre de 2018 al 30 de junio de 2020, que recibieron durante 6 semanas sólo HeberFERON® intralesional, 3 veces por semana (grupo I), HeberFERON® intralesional, 3 veces por semana más criocirugía quincenal (grupo II) y sólo criocirugía quincenal (grupo III).

**RESULTADOS:** Se incluyeron 30 pacientes, 10 en cada grupo. Al finalizar el estudio 7/10 pacientes del grupo I, 10/10 del grupo II y 9/10 del grupo III quedaron sin lesiones ( $p < 0.46$ ). Durante el seguimiento, ninguno de los pacientes que recibieron HeberFERON®, ya sea solo o asociado con criocirugía, tuvieron recidivas, mientras que todos los pacientes que recibieron sólo criocirugía recidivaron ( $p = 0.001$ ). Los eventos adversos fueron más frecuentes en los grupos I y II (fiebre, cefalea, escalofríos, malestar general y mialgias).

**CONCLUSIONES:** HeberFERON® solo o coadyuvante a la criocirugía proporciona beneficios para la calidad de vida de los pacientes, con reducción absoluta y relativa del 100% del riesgo de recidivar, con eventos adversos de intensidad leve o moderada, sin consecuencias permanentes en los individuos.

**PALABRAS CLAVE:** Interferón; condiloma acuminado; criocirugía.

#### Abstract

**BACKGROUND:** There is no therapeutic option for condylomata acuminata that ensures total cure and absolute control of relapses.

**OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of HeberFERON® alone or as an adjunct to cryosurgery in the treatment of the condyloma acuminata.

**MATERIALS AND METHOD:** A pilot, prospective, randomized, open and controlled study was carried out in 30 patients from the Hermanos Ameijeiras hospital, La Habana, Cuba, from September 1<sup>st</sup>, 2018 to June 30<sup>th</sup>, 2020, who were randomized to receive for 6 weeks only intralesional HeberFERON®, 3 times a week, (group I); intralesional HeberFERON®, 3 times a week plus fortnightly cryosurgery (group II) and only fortnightly cryosurgery (group III).

**RESULTS:** There were included 30 patients, 10 patients in each group. At the end of the treatment 7/10 patients from group I, 10/10 from group II and 9/10 from group III were without lesions ( $p < 0.46$ ). During follow-up, none of the patients who received

Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba.

**Recibido:** enero 2021

**Aceptado:** mayo 2021

#### Correspondencia

Israel Alfonso Trujillo  
isralfonso@infomed.sld.cu

#### Este artículo debe citarse como:

Alfonso-Trujillo I, Telenchano-Cabay AR, Cruz-León Y, Muñoz-Quiceno D, Jojoa-Muñoz JJ, Gutiérrez-Rojas AR. Eficacia y seguridad de HeberFERON® en el tratamiento del condiloma acuminado. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 850-860.

*HeberFERON®*, either alone or associated with cryosurgery, had recurrences; while all patients who received only cryosurgery relapsed ( $p = 0.001$ ). Adverse events were more frequent in groups I and II (fever, headache, chills, malaise and myalgia).

**CONCLUSIONS:** HeberFERON® alone or as an adjunct to cryosurgery provides benefits for the quality of life of patients, with an absolute and relative reduction of 100% of the risk of recurrence, with adverse events of mild or moderate intensity, without permanent consequences in individuals.

**KEYWORDS:** Interferon; Condylomata acuminata; Cryosurgery.

## ANTECEDENTES

El condiloma acuminado también es llamado verruga anogenital. Se distingue por proliferaciones conjuntivo-epiteliales, consistentes en pápulas rosadas, blandas, en forma de proyecciones filiformes o masas vegetantes parecidas a una coliflor que se localizan en los genitales externos, las mucosas cercanas (vagina, uretra, recto), la región anoperineal, así como en los pliegues inguinales y pubis. Su tamaño puede ser variable y en ocasiones pueden llegar a alcanzar gran tamaño. Es producido por el virus del papiloma humano (VPH) y es la infección de transmisión sexual que con más frecuencia afecta al humano. En la actualidad no se cuenta con una opción terapéutica que asegure la curación total y el control absoluto de las recidivas del condiloma acuminado. La necesidad de encontrar nuevas opciones terapéuticas que alcancen un alto porcentaje de curación o baja frecuencia de recidivas con pocos o ningún evento adverso obliga al desarrollo de estudios controlados que aporten evidencia científica sobre estos aspectos.<sup>1</sup>

Todos los tipos de interferones (IFN) tienen acción antiproliferativa, antiviral, inmunomoduladora; sin embargo, la acción antiproliferativa

más potente la ejerce el IFN- $\alpha$ , la acción antiviral más potente la ejerce el IFN- $\beta$  y la acción inmunomoduladora más potente la ejerce el IFN- $\gamma$ . La combinación terapéutica de criocirugía e INF alfa 2b humano recombinante ha demostrado ser altamente efectiva en el condiloma acuminado; sin embargo, no logra la curación de la enfermedad.<sup>1</sup> HeberFERON® (combinación de interferón  $\alpha$  y  $\gamma$ ) ha logrado resultados satisfactorios en el tratamiento del cáncer de piel no melanoma.<sup>2</sup> La combinación de interferones presupone mejor efectividad terapéutica. Este estudio se sustenta en esta necesidad y pretendió por vez primera dar respuesta a la siguiente interrogante científica: ¿Será efectivo y seguro HeberFERON® intralesional solo o combinado con la criocirugía en el tratamiento del condiloma acuminado?

El objetivo primario fue determinar la efectividad y seguridad de HeberFERON® intralesional solo o combinado con la criocirugía en el tratamiento del condiloma acuminado y los objetivos secundarios fueron: 1) evaluar la respuesta clínica al tratamiento, 2) evaluar la aparición de recidivas durante un año de seguimiento y 3) evaluar tipo e intensidad de los eventos adversos que se presenten.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio piloto, prospectivo, abierto, con distribución al azar y controlado en el Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba, en el periodo comprendido entre el 1 de septiembre de 2018 y el 30 de junio de 2020. Se previó la inclusión de 30 pacientes con condiloma acuminado para asignarlos a tres grupos según una lista aleatoria. Cada grupo estuvo integrado por 10 pacientes. Se aplicaron tres intervenciones terapéuticas.

En todos los grupos el tratamiento se administró durante seis semanas.

Dos semanas después de concluido el tratamiento (semana 8) se evaluó la respuesta al mismo, mediante la comparación entre los estados inicial y final de las lesiones. En caso de alcanzar la respuesta completa, se mantuvo al paciente en evaluaciones de seguimiento postratamiento durante un año. La intención fue detectar recidivas de la enfermedad y emitir el criterio de eficacia terapéutica al finalizar el seguimiento. Los casos sin respuesta completa concluyeron el estudio y recibieron otro esquema terapéutico convencional del que dispuso el servicio (criocirugía más interferón pegilado subcutáneo o criocirugía más interferón alfa 2b humano recombinante subcutáneo).

El protocolo fue sometido a la consideración y aprobación de un Comité de Revisión y Ética (PRE) para la Investigación Clínica creado al efecto, que lo evaluó desde el punto de vista ético. Asimismo, este protocolo fue sometido a la revisión y aprobación científica y metodológica por parte del Consejo Científico Institucional (CCI) del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.

La selección de los pacientes la realizó un especialista en Dermatología con más de 20 años de experiencia en la profesión.

El universo de estudio quedó constituido por los pacientes residentes en Cuba, adultos, que acudieron a las consultas del Servicio de Dermatología del hospital. Se consideró la población adecuada para los propósitos del ensayo ya que en esta institución se contó con el equipamiento, instrumental e intervenciones necesarias para confirmar los siguientes criterios diagnósticos:

### Criterios diagnósticos

El diagnóstico fue clínico e histopatológico, según los siguientes criterios:

*Clínico:* hasta 10 lesiones en forma de verrugas aisladas o en placas, con superficie elevada y áspera con aspecto de coliflor, que ocuparan un área entre 1.5 y 15 cm<sup>2</sup>.

*Anátomo-patológico mediante biopsia:* acantosis epidérmica con papilomatosis, hiperqueratosis y paraqueratosis. Los procesos interpapilares aparecen elongados, tienden a orientarse hacia el centro de la lesión y resulta característica la visualización de queratinocitos agrandados con un núcleo picnótico y excéntrico rodeado de un halo claro llamados coilocitos.

### Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier sexo y color de piel que cumplieron con los criterios diagnósticos de condiloma acuminado, localizados en los genitales externos, la región perianal, el pubis y la cara interna de los muslos.
- Edad entre 18 y 60 años.
- No haber recibido tratamiento tópico o sistémico con IFN u otro medicamento antiviral un mes antes de la inclusión.
- No haber recibido tratamiento con levamisol u otro medicamento inmunomodulador un mes antes de la inclusión.

- Voluntariedad del individuo mediante firma del consentimiento escrito.

#### Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedente de hipersensibilidad al IFN o a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Pacientes con antecedentes patológicos personales de crioglobulinemias.
- Otras enfermedades de transmisión sexual (sífilis, uretritis infecciosas, SIDA).
- Haber recibido tratamiento con inmunosupresores (corticosteroides, citostáticos) tres meses antes de la inclusión.
- Radioterapia o quimioterapia recibida durante el mes previo a la inclusión en el estudio.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de neoplasias malignas.
- Afección aguda o crónica hepática descompensada.
- Afección aguda o crónica renal descompensada.
- Enfermedad cardiovascular descompensada comprobada por el examen clínico, electro y ecocardiográfico.
- Diabetes mellitus descompensada.
- Mujeres en edad fértil sin anticoncepción segura, embarazo, lactancia o con lesiones en los genitales internos, evaluada por un ginecólogo de su hospital de base.
- Trastorno psiquiátrico severo u otra limitación que impida al paciente dar su consentimiento o dificulte su evaluación.

#### Criterios de eliminación

- Abandono voluntario del individuo.

- Aparición de eventos adversos graves o muy graves, con relación de causalidad demostrada con respecto a las terapias en estudio.
- Aparición de manifestaciones clínicas de crioglobulinemia comprobadas por el examen clínico y los complementarios correspondientes.
- Progresión de la enfermedad, determinada por el incremento del total o el tamaño de las lesiones.
- Aparición de los criterios de exclusión anteriormente relacionados.

#### Productos y esquema terapéutico

Los pacientes fueron asignados al azar a tres grupos de tratamiento según se esquematiza en el **Cuadro 1**.

Se usó la técnica convencional para las inyecciones intralesionales con jeringuillas de 1 mL y agujas número 26.

Se reconstituyeron tres bulbos de HeberFERON® con 1 mL (cc) de agua para inyección, dejándola caer suavemente por las paredes del frasco para evitar la formación de espuma e invertir el bulbo tantas veces como fuera necesario hasta la total disolución de su contenido. Luego se extrajo del bulbo la cantidad de mL (cc) necesarios a inyectar según el tamaño de la lesión. Se midió el área de la lesión, distribuyendo la cantidad a inyectar (0.1 mL en áreas de 1.5 cm<sup>2</sup> de superficie). Se administró el producto según esta distribución o en áreas equidistantes. Para asegurar el máximo de efectividad del producto, se usó inmediatamente después de reconstituido y mezclado. En caso de haber sobrado se desechó el contenido restante.

La criocirugía con nitrógeno líquido se realizó con un aplicador con punta de algodón hasta la formación de la escarcha en la totalidad de la

**Cuadro 1.** Grupos de tratamiento

Grupo	Intervención	Dosis y vía de administración	Frecuencia	Duración
I	HeberFERON®	3 bulbos intralesional	3 veces/semana	6 semanas
II	HeberFERON®	3 bulbos intralesional	3 veces/semana	
	Criocirugía	Dos aplicaciones por lesión	Cada 15 días	
III	Criocirugía	Dos aplicaciones por lesión	Cada 15 días	

lesión y un frente de congelación de 2 mm por fuera. Luego se procedió a despegar el aplicador, se esperó la descongelación y se procedió a una segunda aplicación del mismo modo. Se realizó el tratamiento para cada lesión en dependencia del número de lesiones que muestre el paciente.

Todo el esquema terapéutico fue ambulatorio. Los pacientes debieron acudir a la consulta protocolizada de virosis cutánea para recibir la criocirugía y evaluación por medio del personal médico investigador. HeberFERON® fue administrado en la consulta protocolizada de virosis cutánea del Hospital Hermanos Ameijeiras. Al concluir el tratamiento se inició un seguimiento por un año.

Se utilizó HeberFERON® (IFN alfa-2b humano recombinante más IFN gamma humano recombinante), Heber Biotec, La Habana, con la composición que se muestra en el **Cuadro 2**.

HeberFERON® se conservó en un lugar seco, protegido de la luz, a temperatura de refrigeración entre 2 y 8°C.

HeberFERON® destinado a los pacientes fue fabricado y suministrado por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), La Habana, Cuba, y forma parte del cuadro de medicamentos del hospital.

Cada lote de medicamento a utilizar estuvo acompañado de sus certificados de calidad. En la farmacia hospitalaria, los medicamentos fueron

debidamente almacenados e identificados para su control y custodia, correspondiendo esta responsabilidad al farmacéutico responsable del ensayo en la institución.

#### Método de asignación de los tratamientos a los pacientes

Se elaboró en el Departamento de Investigaciones del hospital una lista aleatoria mediante el programa 2N de la Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas y que consta de un módulo para realizar la distribución al azar.<sup>3</sup>

La asignación de cada paciente se hizo cuando se verificó que cumpliera los criterios de inclusión y firmó el consentimiento informado para participar en el estudio.

#### Especificaciones para reducir sesgos

El estudio fue abierto, debido a que la forma de presentación y de aplicación de las modalidades terapéuticas a evaluar fueron diferentes, lo que imposibilitó el cegamiento del estudio. No obstante, para disminuir la posibilidad de sesgos se tomaron las siguientes medidas:

- participó un médico no involucrado en la selección ni el tratamiento de los pacientes (médico evaluador) que además es especialista en Dermatología con más de 25 años de experiencia en la profesión, cuya función fue medir el número, tamaño y área de las lesiones en cada evaluación.

Cuadro 2. Composición de HeberFERON®

Componente	Cantidad	Función
IFN gamma humano recombinante	0.5 x 10 <sup>6</sup> UI	Principio activo
IFN alfa-2b humano recombinante	3 x 10 <sup>6</sup> UI	Principio activo
Albúmina sérica	1.5 mg	Estabilizante
Trehalosadhidrato	56.26 mg	Estabilizante
Excipientes	Cantidad suficiente para 1 mL	

- b. se tomaron fotografías de las lesiones en las diferentes evaluaciones, de modo que se conservó una evidencia gráfica que permitió avalar los datos obtenidos.
- c. la lista aleatoria fue custodiada por el Departamento de investigaciones del hospital y el producto fue entregado al investigador después de realizar la distribución al azar de los pacientes. De esta manera los investigadores participantes en el estudio no conocieron la modalidad terapéutica a administrar hasta después de incluir y asignar tratamiento al paciente. Para ello el investigador, una vez incluido cada paciente y asignándole un número de inclusión consecutivo se comunicó con el estadístico designado del Departamento de investigaciones del hospital, brindándole los datos necesarios para la distribución al azar. Inmediatamente después el estadístico del Departamento de investigaciones elaboró la respuesta correspondiente al investigador y al farmacéutico responsable del estudio en la institución que se encargó de suministrar el producto al paciente en la farmacia de la institución hospitalaria.

#### VARIABLES DE EVALUACIÓN

*Variable primaria o principal de eficacia.* Se consideró variable principal la ocurrencia de recidiva de las lesiones, consistente en la apari-

ción de lesiones nuevas en el área tratada en los casos en que se había obtenido respuesta total.

*Variables secundarias de eficacia.* Respuesta a las dos semanas de concluir el tratamiento. Se evaluó teniendo en cuenta el examen clínico del paciente, considerando las siguientes categorías:

- Respuesta total: desaparición total de las lesiones.
- Respuesta parcial: disminución del número de lesiones en más del 50%.
- No respuesta: disminución del número de lesiones en menos o igual al 50%, sin que aparezcan nuevas lesiones.
- Progresión: aumento del número o tamaño de las lesiones.

#### Clasificación de los eventos adversos<sup>4</sup>

Se utilizó la siguiente escala de intensidad:

*Leve:* si el evento adverso cedía sin tratamiento.

*Moderado:* si se requería tratamiento, pero el evento adverso cedía con éste.

*Grave:* si requería hospitalización o no cedía al tratamiento.

*Muy grave:* si ponía en peligro la vida del paciente, si causaba secuela o invalidez.

### Métodos estadísticos utilizados

Las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio se almacenaron en el archivo del Departamento. Con la información acopiada se confeccionó una base de datos en formato Excel de Microsoft Office versión XP, que fue exportada al sistema SPSS versión 21.0 para su análisis. Para resumir la información de la muestra en estudio se utilizaron la media aritmética, la desviación estándar y el valor mínimo y máximo para todas las variables cuantitativas. Para todas las variables cualitativas (recidivas, respuesta al tratamiento y reacciones adversas) se calcularon los números absolutos y porcentajes de cada grupo, que se compararon usando la prueba  $\chi^2$  de Pearson. En todas las pruebas de hipótesis realizadas se utilizó un nivel de significación  $\alpha = 0.05$ . No se verificó la homogeneidad entre los grupos de tratamiento mediante pruebas estadísticas pues se considera que, al ser el estudio con distribución al azar, cualquier diferencia que apareciera se debe al azar, siguiendo las recomendaciones internacionales expresadas en las guías CONSORT 2010.<sup>4</sup>

### RESULTADOS

El 96.7% de los pacientes eran del sexo masculino y las edades más frecuentes variaron entre 20 y 29 años (63.3%). En relación con la orientación sexual 83.3% refirieron ser heterosexuales, 10% homosexuales y 6.7% bisexuales. El color de la piel se comportó de la siguiente forma: mestizos (43.3%), negros (30%) y blancos (26.7%). En relación con los hábitos tóxicos refirió consumo de café el 93.3%, alcohol y cigarrillos el 70% cada uno. Los antecedentes de enfermedad de transmisión sexual fueron los siguientes: sífilis 10%, blenorragia 10%, herpes simple 5%. Predominaron los pacientes con cuatro o más parejas en el último año (66.7%). El tiempo de evolución de las lesiones en el 86.7% de los pacientes fue menor de un año, mostrando 16 lesiones como

promedio, localizadas con mayor frecuencia en el pene y el escroto (86.7%).

El **Cuadro 3** muestra que de los 10 pacientes tratados solo con HeberFERON® intralesional 7/10 tuvieron respuesta completa y 3/10 tuvieron respuesta parcial; en el grupo tratado con HeberFERON® intralesional más criocirugía los 10/10 pacientes obtuvieron respuesta completa y de los 10 pacientes tratados solo con criocirugía 9/10 alcanzaron respuesta completa y 1/10 respuesta parcial. **Figuras 1 a 3**

Al año de seguimiento de los 7 pacientes con respuesta total del grupo tratado con HeberFERON® intralesional ninguno recidivó (0/7), de los 10 pacientes con respuesta total del grupo tratado con HeberFERON® intralesional coadyuvante a la criocirugía ningún paciente mostró recidivas de las lesiones (0/10), mientras que de los 9 pacientes con respuesta total del grupo tratado solo con criocirugía todos recidivaron (9/9). **Cuadro 4**

El dolor local fue el único evento adverso reportado por el 100% de los pacientes relacionado con la criocirugía, que fue de ligera intensidad y desapareció espontáneamente entre 10 y 15 minutos después de su aplicación. Todos los pacientes que recibieron HeberFERON® intralesional, ya sea solo o asociado con criocirugía, reportaron fiebre de 38°C, que desapareció en menos de 24 horas y sin necesidad de tratamiento antipirético en el 70 y el 80%, respectivamente, mientras que el 30 y el 20% sí necesitaron paracetamol para eliminar la fiebre. Otros eventos adversos observados en estos dos grupos fueron cefaleas, malestar general, mialgias, escalofríos y dolor en el sitio de la punción. Todos los eventos adversos fueron de intensidad leve o moderada, sin repercusión permanente en el individuo. **Cuadro 5**

### DISCUSIÓN

Hasta la fecha se considera que ninguna de las alternativas terapéuticas prescritas a los pacientes

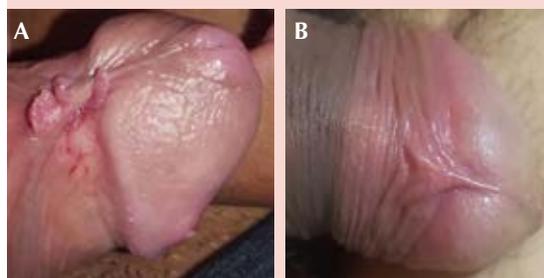
**Cuadro 3.** Pacientes según respuesta al tratamiento en cada grupo de estudio

Respuesta al tratamiento (n = 30)	HeberFERON® intralesional n = 10 Núm. %	HeberFERON® intralesional y criocirugía n = 10 Núm. %	Criocirugía n = 10 Núm. %
Parcial	3	0	1
Total	7	10	9
Total	10	10	10

Prueba  $\chi^2$  ( $p < 0.46$ ).



**Figura 1.** Paciente tratado con HeberFERON® intralesional. Antes (A) y después (B) del tratamiento.



**Figura 2.** Paciente tratado con HeberFERON® intralesional coadyuvante a la criocirugía. Antes (A) y después (B) del tratamiento.

con condilomas acuminados logra la curación total o la eliminación de las recurrencias y la principal virtud de los diferentes productos prescritos



**Figura 3.** Paciente tratado con criocirugía. Antes (A) y después (B) del tratamiento.

es extender lo más posible el intervalo libre de lesiones en el individuo. Los resultados mostrados en este informe son totalmente consistentes con los conocimientos reportados hasta la fecha, respecto a la respuesta de la enfermedad durante el tratamiento con la criocirugía o con el IFN.

La criocirugía ejerce su acción en la célula huésped infectada, induciendo los fenómenos de inflamación, vasoconstricción y trombosis, responsables de la destrucción de la masa tumoral y, por consiguiente, mueren los virus del papiloma humano (VPH) que en ella se encuentran, sin ocasionar algún efecto en los VPH que habitan en sitios adyacentes y que son los responsables de las recidivas.<sup>5,6</sup>

**Cuadro 4.** Variable principal de eficacia (recidivas) al año de seguimiento de los pacientes con respuesta total

Recidivas n = 26	HeberFERON® intralesional n = 7 Núm. %	HeberFERON® intralesional y criocirugía n = 10 Núm. %	Criocirugía n = 9 Núm. %	Total n = 26 Núm. %
Pacientes con recidivas	0	0	9	9
Pacientes sin recidivas	7	10	0	17
Total	7	10	9	26

Prueba  $\chi^2$  (p = 0.001).

**Cuadro 5.** Pacientes según tipo de efecto adverso en cada grupo de estudio

Tipo de eventos adversos		HeberFERON® n = 10	HeberFERON® + Criocirugía n = 10	Criocirugía n = 10	Total n = 30
		Núm.	N	N	N
Dolor local	<b>N</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>30</b>
	Ligero	10	10	10	30
Fiebre	<b>N</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	-	<b>20</b>
	Ligero	7	8	-	15
	Moderado	3	2	-	5
Cefalea	<b>N</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	-	<b>16</b>
	Ligero	2	2	-	4
	Moderado	6	6	-	12
Malestar general	<b>N</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	-	<b>8</b>
	Ligero	4	4	-	8
Mialgias	<b>N</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	-	<b>4</b>
	Ligero	2	2	-	4
Escalofríos	<b>N</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	-	<b>8</b>
	Ligero	4	4	-	8

Varias formulaciones con IFN alfa se han registrado para el tratamiento de esta enfermedad, que se han asociado con múltiples medicamentos e indicado por diferentes vías de administración, como el IFN alfa por vía intralesional;<sup>7,8,9</sup> el IFN alfa 2a por vía subcutánea asociado con la isotretinoína por vía oral;<sup>10,11</sup> el IFN alfa 2a por vía subcutánea asociado con láser de CO<sub>2</sub>;<sup>12</sup> el IFN alfa por vía subcutánea asociado con escisión

quirúrgica;<sup>12</sup> el IFN alfa 2a por vía subcutánea asociado con 5-fluorouracilo (crema) tópico;<sup>13,14</sup> IFN alfa (crema) tópico.<sup>12,15,16,17</sup> el IFN alfa 2b humano recombinante por vía subcutánea e intralesional asociado con criocirugía;<sup>1</sup> e IFN pegilado por vía subcutánea asociado con criocirugía.<sup>18</sup> En todos los ensayos clínicos el grupo que recibió el IFN alfa logró mejores resultados que el grupo control. El IFN ha demostrado la

eliminación a corto plazo de las lesiones genitales, así como de las partículas virales sistémicas, lo que de alguna manera previene la aparición de recidivas.<sup>19,20</sup>

Se demostró la hipótesis del trabajo, en la que se propuso que el porcentaje de recidivas en los grupos tratados con HeberFERON® intralesional, ya sea solo o asociado con criocirugía sería más efectivo que el grupo tratado solo con criocirugía. El porcentaje de recidiva obtenido en los dos grupos que recibieron HeberFERON® fue nulo, mientras que en el grupo que recibió tratamiento solo con criocirugía recidivó el 100% de los pacientes ( $p = 0.001$ ).

En cuanto a la seguridad en este estudio no se produjo ningún evento adverso grave, no hubo necesidad de modificaciones de dosis o frecuencia de administración de los medicamentos y tampoco fue necesario interrumpir temporal ni definitivamente el tratamiento. Ningún paciente requirió atención médica adicional ni estuvo en peligro o riesgo de algún tipo. La totalidad de los eventos ocurrieron con intensidad leve o moderada y sin provocar ninguna consecuencia permanente en el individuo. Los principales eventos adversos reportados fueron los comprendidos en el denominado síndrome pseudogripal, lo que coincide con lo descrito en cualquier estudio con IFN y el dolor local, coincidiendo con lo descrito en cualquier estudio con criocirugía y con inyecciones en el área genital.<sup>1,5</sup>

En este estudio, el porcentaje de recidivas al año de seguimiento fue significativamente inferior desde el punto de vista clínico y estadístico en los pacientes tratados con HeberFERON® intralesional solo o coadyuvante a la criocirugía. La respuesta al tratamiento fue más efectiva en el grupo tratado con HeberFERON® intralesional coadyuvante a la criocirugía, pero sin diferencias significativas entre éstos. La frecuencia de eventos adversos fue signifi-

cativamente mayor con la administración de HeberFERON® (fiebre, cefalea, escalofríos y mialgias), aunque todos fueron de intensidad leve o moderada y sin consecuencias permanentes en los individuos.

## CONCLUSIONES

HeberFERON® solo o coadyuvante a la criocirugía proporciona beneficios para la calidad de vida de los pacientes, con reducción absoluta y relativa del 100% del riesgo de recidivar, con eventos adversos de intensidad leve o moderada, sin consecuencias permanentes en los individuos.

## REFERENCIAS

- Alfonso-Trujillo I, López SPA, Nodarse CH, Toledo GMA, Hernández PY. Terapia combinada de criocirugía e interferón alfa 2b humano recombinante frente a criocirugía en el condiloma acuminado. *Piel* 2014; 29: 536-45. <https://doi.org/10.1016/j.piel.2014.02.012>.
- Sánchez-Linares V, Cifuentes-Suarez JP, Martínez-Cuervo JJ, Román-Simón M, Pérez-García C, Bello-Rivero I. Carcinoma basocelular del rostro tratado con HeberFERON. *Gac Méd Espirit* 2019; 21 (2): 87-7.
- Hauer-Jensen M. Herramienta informática 2N para el cálculo o aleatorización de la muestra desarrollado por la universidad de ciencias médicas de Arkansas. 2009. Disponible en [www.uark.edu](http://www.uark.edu).
- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: up dated guide lines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ* 2010; 340: c869. doi: 10.1136/bmj.c869.
- Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Watson M, Lowy DR, Markowitz LE. Estimates of the annual direct medical costs of the prevention and treatment of disease associated with human papilloma virus in the United States. *Vaccine* 2012; 30: 6016-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.056.
- Van der Snoek EM, van Loon AM, Lammers AM, Couwenberg SM. Anogenital warts and human papilloma virus: knowledge, perceived nuisance and risk perception in Dutch soldiers. *Int J STD AIDS* 2012; 23: 512-5. doi: 10.1258/ijsa.2011.011366.
- Kosenko KA, Craig E, Harvey-Knowles J. Helpful and challenging support encounters in the aftermath of HPV infection and diagnosis. *Issues Ment Health Nurs* 2012; 33: 355-62. doi: 10.3109/01612840.2012.671440.

8. Moufid K, Abbaka N, Touiti D, Zoubir Y, Labraimi A. Condylomata acuminata of the urinary tract. *Med Mal Infect* 2012; 42: 282-3. <https://doi.org/10.1016/j.med-mal.2012.04.010>.
9. Gormley RH, Kovarik CL. Human papilloma virus-related genital disease in the immuno compromised host: Part II. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 66: 883. doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.049.
10. Lanitis T, Carroll S, O'Mahony C, Charman F, Khalid JM, Griffiths V, et al. The cost of managing genital warts in the UK. *Int J STD AIDS* 2012; 23: 189-94. doi: 10.1258/ijsa.2011.011218.
11. Garland SM, Pirota M, Donovan B. Genital warts are more than an inconvenience. *Public Health* 2012; 126: 546-7. doi: 10.1016/j.puhe.2012.02.015.
12. Nyitray AG, Menezes L, Lu B, Lin HY, Smith D, Abrahamsen M, et al. Genital human papilloma virus (HPV) concordance in heterosexual couples. *J Infect Dis* 2012; 206: 202-11. doi: 10.1093/infdis/jjs327.
13. Hoy SM. Polyphenon E 10% ointment: in immunocompetent adults with external genital and perianal warts. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13: 275-81. doi: 10.2165/11209370-000000000-00000.
14. Garg T, Chander R, Jain A, Barara M. Sexually transmitted diseases among men who have sex with men: A retrospective analysis from Suraksha clinic in a tertiary care hospital. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* 2012; 33: 16-9. doi: 10.4103/0253-7184.93806.
15. Low JJ, Ko Y, Ilancheran A, Zhang XH, Singhal PK, Tay SK. Health and economic burden of HPV-related diseases in Singapore. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 305-8. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.1.305.
16. Davison W, Challenor R. A tale of two audits: closing the feedback loop on clearance rates of anogenital warts at three months. *Int J STD AIDS* 2012; 23: 133-5. doi: 10.1258/ijsa.2011.011275.
17. Wada T, Kubota K, Minamimoto R, Morooka M, Hasuo K, Yotsu R, et al. FDG uptake by a condylomata acuminata in an HIV-infected patient mimicked urine contamination. *Clin Nucl Med* 2012; 37: 420-1. doi: 10.1097/RLU.0b013e318238f48e.
18. Alfonso-Trujillo I, Tabilo BT, Gutiérrez RAR, Nodarse CH, Flores AME, Toledo G MC. Therapy with pegylated interferon or combined with cryosurgery in condyloma acuminata. Phase III Clinical Trial. *Dermatol Res* 2019; 1 (1): 1-8. DOI:10.33425/2690-537X.1001.
19. Yanofsky VR, Patel RV, Goldenberg G. Genital warts: a comprehensive review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5: 25-36.
20. Aynaud O, Huynh B, Bergeron C. Prevalence of HPV-induced lesions in men: a study from 246 heterosexual couples. *Gynecol Obstet Fertil* 2012; 40: 406-10. doi: 10.1016/j.gyobfe.2011.10.015.

### AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

