

ESTUDIO TERAPEUTICO FASE II PROSPECTIVO, NO ALEATORIO, CON INTERFERON ALFA 2b RECOMBINANTE EN INFECCION DEL CUELLO UTERINO POR VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH) Y SU USO COMO INMUNO PREVENCION DEL CARCINOMA CERVICAL

DR. GUILLERMO PAZ COMBES, DRA. MARY ZAITMAN, DR. ALBERTO CIRAC, DR. ARTURO ALVARADO P.

Resumen: Las ventajas que ofrece este tratamiento son:

1. Resulta un tratamiento efectivo para el primer eslabón de la cadena productora del Carcinoma del Cuello Uterino como lo es la infección por VPH con sus múltiples cepas oncogénicas que resultó ser sensible al mismo con valor estadísticamente significativo. ($P < 0.002$ y $P > 0.04$). A los 33 meses de observación 5/14 (37.5%) de todo el grupo ó 5/8 (62.4%) del grupo que obtuvo respuesta completa están libres de enfermedad con el Cuello Uterino sano.
2. Es no invasivo y es totalmente inocuo para el Cuello Uterino.
3. Es bien tolerado sin efectos colaterales o secundarios indeseables.
4. Se puede administrar totalmente ambulatorio.
5. Es de costo razonable.
6. Viene a llenar una necesidad terapéutica, asistencial y epidemiológica de importancia para la población.

INTRODUCCION

En la última década se han efectuado numerosas investigaciones que se han llevado al conocimiento de las características, estructura, actividad y mecanismo de acción patógeno de VPH. Se ha demostrado epidemiológicamente la alta frecuencia de infección por este virus y aunque en muchos casos tiene poca significación clínica y es relativamente no dañino, **existen cepas oncogénicas involucradas en el desarrollo del cáncer genital.**

Aproximadamente el 20% del cáncer genital está asociado al VPH siendo causa de muerte en la mujer⁽⁸⁾ por ello es indispensable no solo mejorar los procedimientos diagnósticos de esta afección sino, además, la búsqueda de tratamientos que sean óptimos, lo cual hasta ahora no se ha obtenido en forma efectiva. La asociación de virus papiloma humano con neoplasia del tejido epitelial del tracto genital ocurre principalmente cuando están presentes las cepas 16 y 18 VPH entre otras. Según las cifras oficiales proporcionadas por el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social de Venezuela, el carcinoma de Cuello Uterino tiene una incidencia de 29.1:100.000 habitantes con una tasa de mortalidad de 11.95:100.000 anualmente. Esto

Centro Médico de Caracas, San Bernardino, Caracas, Venezuela.

representa una mortalidad de 2.390 mujeres por año a escala nacional ocurriendo a pesar del tratamiento intensivo en muchos casos, por lo que continúa siendo un problema prioritario de salud pública.

El período de incubación del VPH es muy variable y va de tres semanas hasta ocho meses. Es una afección con alto índice de transmisión sexual, interviniendo en la aparición de la enfermedad otros factores como el sistema inmunológico, factores tisulares locales, presencia de otras condiciones como infecciones diversas (tricomoniasis, herpes genital) y enfermedades sistémicas como la Diabetes Mellitus, estrés, estado nutricional, tratamientos hormonales incluyendo los anticonceptivos orales, humo del cigarrillo etc.

Al producirse la infección viral, hay pérdida del control local del huésped y aparece una zona situada alrededor de la lesión que no presenta alteración citológica ni colposcópica, sin embargo, tiene infección por el virus. Después que el VPH infecta la célula, ésta secreta el Interferón el cual, además, se dirige a las células vecinas uniéndose a un receptor específico que a su vez activa la producción de proteínas antivirales que degradan el RNA viral y por lo tanto impiden su replicación. El Interferón también actúa mediante otros mecanismos que aumentan los antígenos de la célula huésped permitiendo que el sistema inmunológico reconozca las células infectadas por el virus y sean destruidas^(1, 7).

Los tratamientos utilizados han sido múltiples a saber: químicos, quirúrgicos, químico-quirúrgico, inmunológicos, radioterápicos e incluso psicoterápicos.

Entre los tratamientos inmunológicos se encuentra el Interferón, sustancia que constituye un grupo biológicamente activo de polipéptidos entre los cuales está el Interferón Alfa que es una proteína y los Beta y Gamma que son glicoproteínas.

El Interferón Alfa y Beta son obtenidos primariamente de leucocitos y fibroblastos respectivamente, mientras que el Gamma se origina en los linfocitos T.

Dentro de Interferón Alfa se han encontrado dieciséis subtipos diferentes los cuales difieren muy levemente unos de otros en la secuencia de sus aminoácidos. Los interferones aislados y purificados son el Alfa 2a, el Alfa 2b, y el Alfa 2c; siendo el efecto antiviral de Interferón ampliamente comprobado en numerosos estudios de investigación tanto clínicos como el laboratorio.

La recidiva aparece por la incompleta erradicación del virus que queda activo a pesar de los tratamientos empleados aunque éstos puedan haber logrado una remisión macroscópicamente completa o bien puede tratarse de una reinfección por VPH, condición muchas veces imposibles de establecer fehacientemente.

Objetivos

En un intento por disminuir la alta incidencia de Carcinoma Cervical, que en muchos casos es producto de la infección crónica por VPH, se diseñó un protocolo terapéutico prospectivo, no aleatorio, fase II usando **Interferón Alfa 2 b Recombinante (INTRON-A)** el cual tiene propiedades antivirales y antimetabólicas ya conocidas ampliamente. Este lograría la esterilización del epitelio escamoso del Cuello Uterino de la infección por VPH y así se evitarían las lesiones infligidas a éste tejido por el virus además de aprovechar sus propiedades antimetabólicas, impidiendo la aparición de los cambios neoplásicos que luego darían origen a la **Neoplasia Intraepitelial** reconocible microscópicamente, **Origen del Carcinoma de Cuello Uterino**.

MATERIAL Y METODOS

Ingresaron 14 pacientes femeninas que fueron completamente evaluadas y que presentaron lesión **RECIDIVANTE** y/o **REINFECCION** por VPH en el Cuello Uterino com-

probado anatomopatológicamente mediante biopsia dirigida. Se consideró recidivante y/o reinfección cuando la lesión fue observada por segunda y/o tercera vez consecutiva a pesar de haber recibido tratamientos convencionales previos y/o su extirpación total previa bajo control colposcópico de luz halógena. (Colposcopio Zeiss OPMI 99).

Características de las pacientes

Las pacientes se encontraban en **edades** comprendidas entre los 19 y 62 años dividiéndose en grupos como sigue:

Años	Pacientes
19 a 30	5
31 a 40	6
41 a 50	2
51 a 65	1

Edad promedio:

43,71 años (19-65) - 78.5% entre 19 y 40 años.

Citología de Papanicolau pre-tratamiento

	Pacientes	%
Sugestivo de Infección VPH	8	57,10
Grado I sin atípicas	5	35,75
Discretas alteraciones celulares no concluyentes	1	7,10%

Lesiones colposcópicas pre-tratamiento

	Pacientes
Epitelio Blanco	5
Puntillado	1
Zona Yodo Negativa de Contornos Netos	2
Zona Yodo Negativa de Contornos Difusos	1
Epitelio Blanco + Zona Yodo Negativa de contornos netos	1
Epitelio Blanco + Anillos de Cera Gruesa	1

	Pacientes
Epitelio Blanco + Mosaico + Puntillado	1
Epitelio Blanco + Puntillado + "Colpitis"	1
Puntillado + "Colpitis"	1

La lesión más frecuentemente observada fue el **Epitelio Blanco** representado el 64,28% encontrándose como lesión única o acompañada con otras.

La **localización** de las lesiones se distribuyó así:

	Pacientes	%
Labio Anterior	8	57,14
Labio Posterior	2	14,28
Labio Anterior y Posterior	4	28,57

Las lesiones se encontraron con mayor frecuencia en el labio anterior representando el 57,14% del total.

Los **estudios anatomopatológicos** mediante **biopsia dirigida pre-tratamiento** dieron los diagnósticos siguientes:

	Pacientes
VPH	4
VPH + Acantosis + Papilomatosis	7
VPH + Acantosis + Papilomatosis + Cervicitis Aguda	1
VPH + Hiperplasia Basal	1
VPH + Alteración de la maduración de todas las capas del epitelio	1
Total pacientes	14
Efectividad diagnóstica = 100%	

Tratamiento

Según el protocolo, consistió en la inyección subepitelial de tres millones de unidades de **INTERFERON ALFA 2b**, diluidos en 4 ml de solución salina dirigido a los cuatro cuadrantes del cuello uterino dos veces por semana, utilizando una aguja de punción lumbar No. 25 recibiendo cada cuadrante la misma cantidad de fármaco, es decir, 750.000 unidades/ml por cuadrante. El tratamiento se administro hasta no obtener más respuesta a pesar de la administración del mismo o hasta conseguir la Respuesta Completa.

Respuesta global

Viene dada por la suma de la **Respuesta Parcial** y de la **Respuesta Completa** ocurriendo que 12/14 pacientes respondieron para 85,7% de respuesta al tratamiento.

Respuesta parcial

Consiste en la disminución del 50% del producto de los diámetros mayores, y perpendiculares entre sí de las lesiones observadas como mínimo:

Dosis totales con la cual se obtuvo una respuesta parcial

Unidades	Pacientes
12 x 10 ⁶	1
15 x 10 ⁶	1
24 x 10 ⁶	1

Dosis promedio para la respuesta Parcial = 17 x 10⁶ unidades

Nota: Una vez conseguida la respuesta estas pacientes se negaron a continuar el tratamiento.

Dosis con la cual se obtuvo una **respuesta mayor que parcial** disminuyendo entre el 50% y el 75% el producto de los diámetros mayores y perpendiculares entre sí de las lesiones observadas:

Unidades	Pacientes
9 x 10 ⁶	2
9 x 10 ⁶	2
12 x 10 ⁶	1
15 x 10 ⁶	2
24 x 10 ⁶	10
Total	9/14 pacientes o 64,28%

Dosis promedio para la Respuesta Mayor que Parcial = 13,2 x 10⁶ unidades.

Tiempo transcurrido para la obtención de la respuesta parcial:

Semanas	Pacientes
1	2
1,5	1
2	3
3	5
4	1
6	1
7	1

Tiempo promedio para la respuesta parcial = 3 semanas

El Análisis Estadístico demuestra que éstos resultados son estadísticamente significativos. P < 0.02

Respuesta completa

Consistió en la desaparición de toda evidencia de enfermedad tanto macroscópicamente como por la citología, Colposcopia y biopsia dirigida.

Unidades	Pacientes
12 x 10 ⁶	2
24 x 10 ⁶	1
27 x 10 ⁶	3

Unidades	Pacientes
30 x 10 ⁶	1
33 x 10 ⁶	1
Total	8/14 pacientes o 57,1%

Dosis promedio para la respuesta completa = 24 x 10⁶ unidades.

El tiempo transcurrido para la obtención de la respuesta completa fue el siguiente:

Semanas	Pacientes
3,4	1
4	1
4,4	1
4,7	1
6	1
6,5	1
7	1
8,4	1
Total	8

Se observó un **Promedio de 5,5 semanas**, con rango de 3,4 a 8,4, para la obtención de la Respuesta Completa en los 8/14 ó 57,1 % de los pacientes en los que se consiguió la misma. **Un mes después** de obtenida la respuesta inicial, se efectuaron los **controles citológicos** de Papanicolau resultando **Grado I en los 8 pacientes**. Igualmente se efectuó **control colposcópico** en este grupo y se evidencio:

	Pacientes
Cuello Uterino Normal	3
Zona Yodo Negativo de contornos difusos	2
Zona de regeneración joven blanquecina yodo débil	2
Colpitis Difusa	1

8 de 14 ó 57,14 % de las pacientes que constituyen este grupo, fueron colposcópica-

mente negativas para VPH constituyendo el grupo de Respuesta Completa.

Al mes # 2, se efectuaron **Biopsias Dirigidas** al grupo de pacientes donde se obtuvo Respuesta Completa y fueron reportados como sigue:

	Pacientes
Paraqueratosis y Acantosis	1
Paraqueratosis y Papilomatosis	1
Acantosis	1
VPH leve y focal + Acantosis + Paraqueratosis	1
VPH leve y focal + Acantosis irregular	1
VPH leve y focal + Paraqueratosis	1
VPH + NIC focal	2
Total	8

37,5 % de las pacientes de **Respuesta Completa** estaba sin evidencia de infección por VPH y 62,5 % mostró la presencia del mismo aunque leve y focal según reporte anatomopatológico.

Comparando los resultados de las colposcopias y las biopsias de las pacientes **un mes después** del tratamiento donde se observó de nuevo la presencia del VPH encontró:

COLPOSCOPIA	BIOPSIA
Colpitis Difusa (colpitis reversa)	=> VPH leve y focal + Acantosis + Papilomatosis
Zona de regeneración joven blanquecina yodo débil	=> NIC + VPH
Zona Yodo negativa de contornos difusos	=> NIC + VPH
Zona de regeneración joven blanquecinas	=> VPH leve y focal + Paraqueratosis
Zona de regeneración joven blanquecina yodo débil	=> VPH leve y focal +

COLPOSCOPIA	BIOPSIA
do débil	Acantosis irregular

Lo que permite catalogarlo como **Respuesta Mayor Parcial** persistente. Se efectuaron controles posteriores a los **3, 6 y 9 meses** mediante citología, colposcopia y biopsia encontrándose:

Meses después	Pacientes
3	Recidiva con VPH 3 (21,42%)
6	Recidiva con VPH 1 (4,14%)
9	Sin lesión por VPH 5 (35,71%)
33	Sin lesión por VPH 5 (35,71%)

5/9 ó 55,5 % de las pacientes en quienes se había conseguido respuesta completa, mantuvieron la misma condición a los 9 meses de observación y fuera de todo tratamiento. Al mes 33 de observación, 5/14 (37,5%) de todo el grupo o 5/8 (62,5%) del grupo que obtuvo respuesta completa permanece libre de enfermedad por VPH por citología, colposcopia, y biopsia. El análisis estadístico demuestra que éstos resultados son estadísticamente significativos con valores $P < 0.04$.

La **RESPUESTA GLOBAL** fue 12/14 pacientes para un 85.7% repartiéndose entre parciales y completas.

Toxicidad

Los efectos secundarios o toxicidad observados atribuibles al tratamiento fueron en orden de frecuencia:

1. Fiebre
2. Escalofríos
3. Dolor osteo-articular
4. Cefaleas
5. Hipotensión
6. Dolor dorsal
7. Dolor Sacro-Lumbar

8. Sensación de inflamación del hipogástrico
9. Taquicardias
10. Rubor y oleadas de calor
11. Anorexia
12. Nauseas y vómitos

Este cortejo sintomático presentó una duración **mínima** de una hora y una **máxima** de cuatro horas, siendo de intensidad variable y no requiriendo de intervención adicional atenuándose con acetaminofen vía oral. En 2/14 pacientes no se presentaron efectos secundarios.

Asimismo, no se notó variación alguna en las pruebas hematológicas y bioquímicas efectuadas antes, durante y después del tratamiento. No hubo sangramiento ni se produjeron cambios histológico negativos en el epitelio del cuello uterino no afectando el tratamiento la permeabilidad del cuello, no influyendo en la fertilidad futura, ni en la competencia cervical así como tampoco se observó estenosis cervical.

Período Libre de Enfermedad

Durante el estudio se observó que el Período Libre de Enfermedad (PLE) - que es el tiempo transcurrido entre la instalación de la **respuesta completa** y la aparición de nuevos signos de enfermedad - fue de **4 meses** habiendo ocurrido solo en 4/14 pacientes (28,5%) asumiendo que no se trate de reinfección por VPH.

DISCUSION, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La aparición de la lesión por VPH de Cuello Uterino indica que los mecanismos de defensa del huésped son insuficientes para impedir la replicación viral, permitiendo la colonización del epitelio uterino por el virus lo cual originaría una lesión progresiva del mismo ya ampliamente descrita en la literatura y que encierra una reconocida morbilidad.

No disponemos de tratamientos suficientemente efectivos para esta extensa afección por lo que se pensó que el aumentar la concentración de sustancias antivirales mediante la inyección directa a la lesión de un agente antiviral y antimetabólico natural como lo es el Interferón Alfa 2b Recombinante se conseguiría la desaparición del mismo (lo cual ocurrió en el 57,14% de los casos de este estudio) producto de la inhibición de la replicación viral y, por consiguiente, de su efecto patógeno seguido del restablecimiento de la arquitectura normal del tejido de Cuello Uterino. Este hecho encontrado en este estudio permite concluir que la infección por VPH en Cuello Uterino es susceptible al tratamiento con Interferón Alfa 2b Recombinante lográndose los objetivos en un porcentaje que resultó estadísticamente significativo ($P < 0,02$ y $P < 0,04$).

El Interferón ha sido utilizado ampliamente en inyección intralesional para el tratamiento del Condiloma Acuminado producido por cepas de VPH tanto en el hombre como en la mujer^(3, 11) con buenos resultados por lo que no es de extrañar los efectos encontrados sobre el Cuello Uterino.

La mayoría de las pacientes de este estudio se encontraban entre los 19 y los 40 años de edad lo cual corresponde al período de mayor actividad sexual. Los métodos diagnósticos utilizados fueron los clásicos ya conocidos: citología por el método de Papanicolaou, Colposcopia y Biopsia. El primer método dio un diagnóstico positivo de 57,1% estando acorde con la literatura mundial. Con el Colposcopio el diagnóstico fue positivo en 11/14 pacientes ó 78,57% de positividad lográndose el 100% de positividad con los estudios anatomopatológicos efectuados antes y después del tratamiento por lo que resultan **imperativos** para el diagnóstico de la enfermedad y para la evaluación de los resultados terapéuticos.

Por biopsia, la lesión más frecuente fue el **epitelio blanco**, solo o acompañado a otras

lesiones representando el 64,26% de los casos. La localización más frecuente fue en el labio anterior con 8/14 casos, y en ambos labios en 4 pacientes lo cual representa el 57,14% y el 28,5% respectivamente. **Una importante observación es que a pesar de no encontrarse con el Colposcopio lesiones sugestivas de infección por VPH como los fueron las zonas yodo - negativas de contornos netos y difusos, se diagnosticó la lesión viral por las biopsias de dichas zonas siendo esto una observación NO DESCRITA EN LA LITERATURA HASTA EL PRESENTE.**

En este estudio no se pudo efectuar la identificación exacta de las cepas virales lo cual no está al alcance de la clínica diaria. Se trabajó con pacientes que presentaban **enfermedad recidivante múltiple por lo cual presentaban infección por cepas virales resistente a los tratamientos convencionales.** Quizá los resultados hubieran sido superiores de haber trabajado con pacientes que presentaran la enfermedad de novo, es decir, la primera infección por VPH aunque el virus proviniera de otra persona quizás ya tratada con anterioridad y por lo tanto resistente a la terapia convencional. Por esto, se puede afirmar que se trabajó con **cepas realmente resistentes del VPH** y los resultados, considerando esto, son alentadores, ya que se consigue una **respuesta completa en el 57,14% de los casos la cual se mantuvo a 9 meses ya fuera de tratamiento en 5/8 de las pacientes en las que se consiguió la cual ha perdurado hasta el mes 33 de observación.**

Existen datos clínicos, patológicos y epidemiológicos que demuestran en el VPH está asociado con NIC y con carcinoma cervical estando las cepas VPH 6 y 11 asociadas con las verrugas genitales (Condiloma Acuminado). Los tipos 16 sobretodo y los 18, 31 y 33 están asociados con el carcinoma cervical y la Neoplasia Intraepitelial habiendo encontrado los Dres. J. Carson y J. Best del Instituto Rayne de Londres que **el 90% de los carcinomas cervicales están asociados a las cepas 16 y 18 por**

lo que son considerados de "alto riesgo canceroso". Demostradamente las líneas celulares provenientes de carcinoma cervical contienen ADN VPH 16 ó 18 estando el ADN VPH 16 integrado al ADN de las células cancerosas del huésped.

Las proteínas virales del VPH 16, las E5, E6 y E7 están expresadas en la línea celular del carcinoma cervical y su ADN codificados es capaz de causar crecimiento anormal de las células de humanos y ratones *in vitro*. Las E6 y E7 del VPH 16 desactivan dos proteínas supresoras de tumores en las células del huésped, la P53 y la PRB que actúan inhibiendo la reproducción celular, sin embargo, no se puede afirmar que éste sea el único mecanismo de la aparición del cáncer cervical. Hay otros factores influyentes, cocarcinógenos, como lo es la naturaleza del huésped, otras infecciones como el virus herpes simple, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales inmunodeficiencia y constitución genética, etc., existiendo, además, cánceres cervicales que no contienen ADN VPH 16 siendo los más agresivos. Sin embargo, el control efectivo, al menos en el 57,14% de los casos **previamente recidivantes** por infección por VPH que son los resultados de este estudio, indica que ésta terapéutica puede cooperar en **bajar la incidencia** y así bajar el número de casos nuevos por año de Carcinoma de Cuello Uterino que sobre pasa los 500.000 casos, sobre todo, en los países en vías de desarrollo⁽¹⁴⁾.

El índice de respuestas parciales -42,86%, el índice de respuestas completas -57,14%, el índice de respuesta global -85,7%, el tiempo que ha perdurado la respuesta completa -33 meses-, la ausencia de recidiva en éste grupo y la reaparición sólo leve y focal en el grupo donde reapareció, la ausencia de efectos secundarios, lo inocuo del tratamiento, la significación estadística encontrada ($p < 0,02$ y $p < 0,04$) y su costo razonable lo hacen un tratamiento médico no invasivo, posible, válido y efectivo para el tratamiento de la infección por

VPH del Cuello Uterino aún en casos previamente tratados lo cual llene una necesidad asistencial y terapéutica existente.

Los hallazgos de este estudio obligan a efectuar otras evaluaciones con casos no recidivantes donde no se hayan escogido por acción de los tratamientos previos las cepas más patógenas y resistentes para la evaluación terapéutica del Interferón Alfa 2b Recombinante con la alta probabilidad de que se obtendrá la Respuesta Completa en más del 57,14% de los casos que constituyen los resultados de este estudio.

En este grupo de pacientes pudieron presentarse casos en los cuales haya habido reinfección por VPH condicionando el que no se consiguiera la Respuesta Completa o que persistiera la lesión interpretándose ello como una Respuesta Parcial. Así mismo, en los casos donde se consiguió la Respuesta Completa y que luego reapareciera la lesión por VPH aunque leve y focal pudo haberse tratado de una recidiva o de una reinfección viral siendo ésta una variable difícil de controlar.

La dosis y el tiempo necesarios para tener la Respuesta Mayor que Parcial que fueron 13×10^6 unidades y de 3 semanas promedio y las dosis y el tiempo necesarios para obtener la Respuesta Completa que fueron 24×10^6 unidades y 6 semanas promedio resultan dosis relativamente bajas y el tiempo corto.

Lo inocuo del tratamiento tanto local como sistémico, permite que en los casos donde no se consiga Respuesta Completa sino Parcial se aumente la dosis a tres aplicaciones semanales por ejemplo, o también puede aumentarse la dosis de cada aplicación a 5 millones de unidades con la intención de intensificar el tratamiento antiviral impidiendo su replicación y conseguir así la Respuesta Completa. Esto aumentaría los porcentajes de Respuesta Completa y por ende el control adecuado de la enfermedad disminuyendo su comprobado poder

oncogénico y la altísima incidencia del Cáncer de Cuello Uterino con su conocida morbi-mortalidad.

Desde el punto de vista económico que en nuestros países es de vital importancia, resulta mucho más económico ésta terapéutica con Interferón Alfa 2b Recombinante – que puede resultar profiláctica del Cáncer de Cuello Uterino en muchos casos – que enfrentar los costos de la enfermedad avanzada y de sus consecuencias.

Para otros estudios que se realicen se debe intentar identificar las cepas virales causantes

de la enfermedad en cada paciente del mismo con el objeto de establecer sus respectivos índices de respuesta terapéutica según la cepa de que se trate pero ello no está al alcance de la clínica diaria.

Hay que hacer también un seguimiento a largo plazo del grupo tratado con la finalidad de establecer los más fehacientemente posible el efecto del tratamiento aplicado sobre la incidencia del Cáncer de Cuello Uterino en éste grupo en comparación con la población en general.

BIBLIOGRAFIA

1. Bishop, J. M.: Viruses, genes and cancer. Retrovirus and cancer genes. *Cancer* 1985; 55:2329-2333
2. De Palo, G.; Stefanon, B. and Merola, M.: Long term results of intra lesional human fibroblast in papilloma virus association.
3. Friedman-Kein, A. F.; Erow, L. J.; Conant, M. et al: Natural interferon alpha for treatment of condiloma acuminata. *JAMA* 1988; 259:533
4. Frost, L.; Skajaa, K.; Hvidman, L. E. et al: No effect of intralesional injection of interferon in moderate intraepithelial neoplasia. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*.
5. Germano, A.; Stellato, G.; Lombardo, G; de Simone, A.; Semenza, G.: Terapia intralesionate con interferon alfa 2b ricombinante in lesionei della cervice uterina de human papilloma virus (HPV). *Minerve Ginecol.* Jun 1989; 42 (6) 277-81.
6. Houglun, J. E.: Interferon Mechanisms of action and clinical value. *Clinical Pharmacology* 1983; 2:20-28
7. Kirkwood, J. M.; Eristoff, M. S.: Interferons in the treatment of human cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1984; 2:336-349
8. Krebs, H. B.: Genital Human Papilloma Virus Infection 1989; Vol. 32 N° 1
9. Penna, C.; Marchionni, L; Meinil, L. et al: Interferon for treatment of VPH infection associated or not with CIN. *J. Esper. Clin. Canc. Res* 9 S Fc/1771, 1980
10. Pulighedu, P.; Marcello, C.; Medda, E. et al: Activity of Interferon Beta in condylomata with dysplastic lesion of the uterine cervix. *Eur. J. Gynecol. Oncol.* 1988; 9:161
11. Schonfeld, A.; Schattner, A.; Crespi M: et al: Intramuscular human interferon beta in injection in treatment of condylomata acuminata. *Lancet* 1984; 1:1038
12. Valentino, M. C.; Barbero, M.; Crespi, M. et al: CIN treatment with intralesiona beta interferon. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 12-85 Fc/ 173, 1980
13. Bornstein, J.; Yehuda, ben-David; Atad, J.; Pascal, B.; Revel, M.; Abramovici, H.: Treatment of Cervical intraepithelial Neoplasia and Invasive Squamos Cell Carcinoma by Interferon. *Obstretical and Gynecological Survey* 1993; Vol. 48 N° 4
14. Carson, J.; Best, J.: ¿Causan los virus de papiloma cáncer cervical?. *Vector* 11 Hawkeer publications Ltd. Londres