

Tratamiento de papilomatosis oral canina con cimetidina: ¿una nueva alternativa?

Med Vet 2002; vol. 20 (1): 5-10.

■ RESUMEN

En este artículo se describe un caso de papilomatosis oral canina (PVOC) tratado exitosamente con cimetidina. Se presenta la evolución del cuadro clínico y se hace una revisión de literatura sobre la enfermedad y las propiedades inmunoestimulantes de este fármaco.

Palabras clave: Cimetidina • Papilomatosis oral canina.

J. Uriel Carmona¹,
C.E. Giraldo¹, M.J. Loaiza².

¹ Dpto. de Salud Animal.
Universidad de Caldas.
Aptdo. aéreo 275.
Manizales, Caldas.
Colombia.

² Estudiante de último año.
Programa de Medicina
Veterinaria y Zootecnia.
Universidad de Caldas.
Aptdo. aéreo 275.
Manizales, Caldas.
Colombia.

e-mail: saludanimal@cumanday.
ucaldas.edu.co

1. INTRODUCCIÓN

La papilomatosis es una enfermedad neoplásica benigna epitelio proliferativa que afecta principalmente la piel y zonas mucocutáneas de diversas especies animales domésticas y al hombre. El agente causal de esta patología es un papilomavirus infeccioso especie específico de la familia *Papoviridae* (1, 2). Actualmente, no se ha podido establecer etiología viral en los papilomas cutáneos del gato (1, 3).

Se han detectado al menos cinco clases de lesiones relacionadas con papilomatosis en el perro; estas lesiones comprenden: papilomatosis oral múltiple en perros jóvenes (PVOC), papilomatosis cutánea solitaria o múltiple en perros de cualquier edad, papi-

lomatosis venérea, papilomatosis ocular (escleropalpebral) y fibropapilomatosis parecida a sarcoide; en esta última lesión no se ha podido demostrar etiología viral (1).

La PVOC se presenta generalmente en perros menores de un año (4), aunque animales de dos años pueden ser susceptibles; los más viejos son resistentes a este tipo de infección (2). Como este trastorno es de etiología viral, puede afectar perros susceptibles de una perrera en un periodo de 2-4 semanas (4). El periodo de incubación de la PVOC es de aproximadamente un mes y una vez formados los papilomas, generalmente sufren remisión en un periodo de 6 a 12 semanas (4, 5), aunque algunas veces pueden persistir hasta 2 años (2).



La PVOC se caracteriza por la formación progresiva de lesiones lisas elevadas color crema que evolucionan a verrugas con forma de coliflor de color gris pálido en labios, paladar, lengua, faringe, epiglotis y a veces esófago (2, 4, 5). Estas lesiones generalmente no producen sintomatología clínica, aunque se pueden presentar halitosis, dismasecía o disfagia (5); es importante considerar que algunos caninos son estéticamente inaceptables para el propietario, siendo el principal motivo de consulta.

La PVOC es un trastorno autolimitante y no se recomienda tratamiento médico o quirúrgico. Sin embargo, se ha observado que en algunas ocasiones la extirpación de uno o varios tumores estimula la caída de los demás papilomas; se piensa que este fenómeno es producido por estimulación antigénica (2). En las oportunidades que no se produce remisión tumoral rápida o por solicitud del propietario se recomienda tratamiento.

El tratamiento médico incluye la utilización de diferentes fármacos antineoplásicos o inmunoestimulantes (Cuadro I); el tratamiento quirúrgico puede ser por criocirugía o electrocirugía (2, 5). Los resultados obtenidos con la utilización de autovacunas de PVOC en nuestro medio, fueron dudosos y generalmente asociados con efectos secundarios como dolor y formación de seromas o abscesos en el sitio de la inyección, desaconsejan su utilización hasta que se mejoren la efectividad y seguridad de la misma; por otra parte, Sundberg *et al* (6), reportaron la aparición de carcinoma escamocelular en perros beagle después de la aplicación intramuscular de una vacuna hecha a partir de virus vivo. Trabajos recientes

reportan el aislamiento del virus de la PVOC de numerosas neoplasias epiteliales en perros viejos, especialmente de tumores escamocelulares (7, 8).

El objetivo de este reporte es describir el primer caso clínico de PVOC tratado exitosamente con dosis altas de cimetidina y presentar una revisión actualizada sobre las propiedades inmunoestimulantes de este fármaco en humanos y su posible aplicación en pacientes veterinarios.

2. PRESENTACIÓN, HALLAZGOS Y EVOLUCIÓN DEL CASO CLÍNICO

En el servicio de consulta externa quirúrgica del Hospital Veterinario de la Universidad de Caldas, Manizales, Caldas, Colombia, fue presentado un canino hembra pastor alemán de siete meses de edad y 19 kg de peso, con lesiones tumorales verrugosas en forma de coliflor de color gris pálido, con un mes de evolución, en los labios y comisuras labiales.

Durante el examen físico se encontraron las variables fisiológicas dentro de los valores normales para la edad y la especie; el examen de los diferentes sistemas orgánicos logró detectar la presencia de alteraciones bucales y urinarias. En el interior de la boca se ubicaban gran cantidad de lesiones tumorales semejantes a las descritas anteriormente en los labios, adicionalmente la paciente manifestaba halitosis. El examen del sistema urinario reveló sensibilidad renal a la palpación.

Con base en el examen físico se diagnosticaron PVOC e infección urinaria; se obtuvo uno de los tumores de la comisura labial

Fármaco	Dosis	Comentarios
Antineoplásicos	(mg/m²)	
- Ciclofosfamida	50 PO	Administrar durante los primeros cuatro días de cada semana durante 6-8 semanas.
- Vincristina	0,8 IV	Administrar una vez por semana durante 6-8 semanas.
- Bleomicina		Aplicación Intralesional.
Inmunoestimulantes	(mg/kg)	
-Acemannan	2 IP, SC	Administrar una vez por semana durante 6 semanas. También, se puede aplicar intralesional.
- Interferon α	1 \times 10 ⁶ Unidades PO	También, se pueden utilizar dosis mas bajas, hasta lograr la remisión.
PO: vía oral; IV: intravenoso; SC: subcutáneo; IP: intraperitoneal.		

Cuadro I. Fármacos antineoplásicos e inmunoestimulantes utilizados en el tratamiento de la PVOC (2, 5).

para estudio histopatológico y se practicaron urianálisis y hemoleucograma que fueron normales para la edad y la especie.

El examen histopatológico reveló hiperplasia epidérmica evaginante con gran cantidad de queratina y tejido conectivo, las células epidérmicas se presentaron en diferentes estados de maduración, respetando la membrana basal. Esta descripción correspondió a un papiloma (Fig. 1).

La paciente fue tratada para la PVOC con cimetidina (20 mg/kg/PO/q12 h) por veinte días. La infección urinaria fue manejada con ampicilina (25 mg/kg/IM/q 8h) durante 5 días. La perra fue reevaluada ocho días después de iniciado el tratamiento; en esa ocasión la PVOC había disminuido en un 50% y no se encontraron indicios de sensibilidad renal. Un hemoleucograma y una medición de proteínas plasmáticas totales y ALT, fueron realizados con el fin de valorar efectos tóxicos del tratamiento con cimeti-

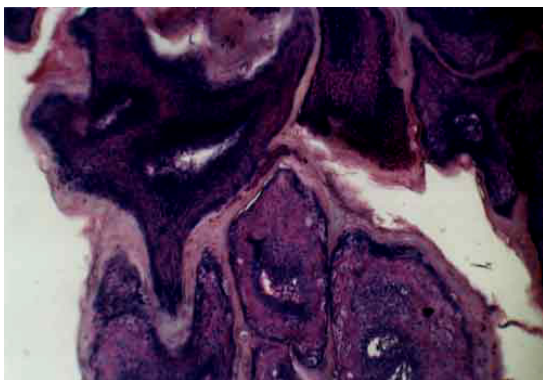


Fig. 1. Microfotografía de papiloma. Obsérvese la hiperplasia epidérmica evaginante con gran cantidad de queratina y tejido conectivo, células epidérmicas en diferentes estados de maduración respetando la membrana basal (H-E x 40) (Carmona, Giraldo y Loaiza).

dina; los resultados de estas pruebas fueron normales para la especie, aunque se presentó eosinofilia marcada (Cuadro II). El animal fue reevaluado nuevamente a los diez días, en esa oportunidad la PVOC había remitido completamente, pero el hemoleucograma mostró diferentes alteraciones hematológicas, tales como, neutropenia con proliferación de neutrófilos balciformes y juveniles, trombocitopenia y eosinofilia (Cuadro II), el examen coprológico no reveló parasitismo gastrointestinal.

La paciente fue citada nuevamente a los veinte días con el fin de practicar un nuevo hemoleucograma; en esa ocasión se obtuvo una cuenta plaquetaria normal, pero permaneció la neutropenia relativa sin formas inmaduras y la cuenta de relativa de eosinófilos se mantuvo aumentada (Cuadro II).

3. DISCUSIÓN

La cimetidina es un antagonista H2 utilizado frecuentemente en problemas gastrointestinales, especialmente en gastritis ocasionadas por hipercloridia (9); sin embargo, en la actualidad se ha reportado su eficacia como fármaco inmunomodulador en numerosas condiciones morbosas del hombre, tales como herpes simple, herpes zoster, VIH, candidiasis mucocutánea (10), papilomatosis cutánea (11-13), respiratoria (14) y genital (15).

Algunos autores sostienen que la cimetidina mejora la respuesta de varias partes del sistema inmune a través de la inhibición de la actividad del linfocito T supresor, incremento en la actividad del linfocito *natural killer* (16) y un aumento en la pro-

Determinación	Unidad	Valor obtenido 1ª muestra (día 8)	Valor obtenido 2ª muestra (día 18)	Valor obtenido 3ª muestra (día 38)	Valor de referencia*
Hematocrito (VPC)	%	44	59	47	37-55
Hemoglobina (Hb)	g/dl	14	18	17	12-18
Leucocitos	células/ μ l	12,600	8,100	9,300	6,000 -17,000
Neutrófilos	%	64	43	42	60-77
N. balciforme		0	8	12	0-3
N. juvenil		0	9	0	0
Linfocitos	%	16	8	11	12 - 30
Monocitos	%	2	8	2	3 - 10
Eosinófilos	%	18	32	33	2 - 10
Basófilos	%	0	0	0	Raro
Plaquetas	mil/ μ l	226,8	60	469	200-500
Proteínas totales	g/dl	6,4	-	-	6-7,5
ALT	U/L	35,7	-	-	<40

*Tomado de Kirk RW, Bonagura JD (ed). Terapéutica Veterinaria de pequeños animales. México. McGraw Hill-Interamericana. 1997.

Cuadro II. Evolución del hemoleucograma y algunos parámetros de química clínica.

ducción de interleucina 2 (IL-2) (10, 16) y también, afirman que todos estos fenómenos son mediados por interacción específica con receptores H2 (16, 17).

Se han realizado diferentes estudios para tratar de demostrar si la cimetidina es o no superior al placebo en el tratamiento de la papilomatosis humana, con diferentes resultados y criterios médicos sobre su utilización como fármaco modulador de la respuesta biológica. Así, Choi *et al* (18) en un ensayo clínico en seis pacientes, encontraron que la cimetidina era efectiva como tratamiento o terapia adjunta para controlar la verruga plana juvenil. Parsad *et al* (19) en un ensayo comparativo doble ciego en 44 niños con papilomatosis múltiple recalcitrante, evaluaron la efectividad clínica de la cimetidina como agente único y en combinación con levamisol, observando una mayor efectividad y rápida respuesta en el tratamiento combinado (67%) que en el de la cimetidina sola (31,5%).

Yilmaz *et al* (20) realizaron un estudio doble ciego controlado en 70 pacientes con papilomatosis adulta múltiple utilizando cimetidina y placebo, en el cual, tres meses después de iniciado el tratamiento, obtuvieron una tasa de curación del 30,2% para el grupo tratado con cimetidina y del 30,7% para el grupo tratado con placebo, concluyendo que la cimetidina no es más efectiva que el placebo para el tratamiento de verrugas simples.

Los anteriores resultados sugieren que la cimetidina puede ser tan efectiva como el placebo, pero es posible que su combinación con otro tipo de tratamiento y su utilización en niños o pacientes jóvenes puede ser más efectiva (15, 21).

De acuerdo con la información revisada por los autores, la cimetidina no ha sido utilizada como fármaco inmunomodulador en el perro, pero se ha reportado su utilidad en el tratamiento médico de la papilomatosis humana, lo que motivó la realización del ensayo clínico con el paciente de este reporte. Es razonable asumir que el éxito del tratamiento con cimetidina en un solo paciente con PVOC debe ser tomado de manera reservada y mas aun, cuando se sabe que esta enfermedad se autolimita rápidamente (22) y continua con inmuni-

dad permanente mediada por IgG en los caninos (23). Así, es recomendable realizar un estudio doble ciego controlado en el que se evalúe un número considerable de caninos con PVOC, utilizando cimetidina y placebo.

El tratamiento de la papilomatosis en personas con cimetidina necesita dosis muy altas (25-30 mg/kg/q 8-12 h) y por tiempo prolongado (3-4 meses) (15). Este esquema posológico puede producir, en algunas ocasiones, de moderadas a serias reacciones adversas, que pueden incluir alteraciones hematológicas tales como neutropenia (24), agranulocitosis (25), trombocitopenia (26), eosinofilia (27) y fiebre (28). En el caso de este reporte se presentaron alteraciones hematológicas, especialmente hacia el día 18 de iniciado el tratamiento; sin embargo, estos trastornos se fueron corrigiendo cuando finalizó el mismo, aunque la eosinofilia permaneció hasta 18 días después. Es necesario considerar que durante el transcurso del tratamiento para la PVOC, la paciente mejoró el apetito y su condición corporal y nunca manifestó ningún signo relacionado con toxicosis farmacológica.

Los autores atribuyen el trastorno hematológico a la cimetidina puesto que la paciente no presentó parasitismo gastrointestinal y clínicamente no padecía inflamación de superficies epiteliales internas (29). El tratamiento con la cimetidina fue mantenido diez días después de la aparición de la eosinofilia, puesto que existen pruebas de reacción hematológica pasajera, que no se repite o se agrava con la reutilización de este fármaco (30); sin embargo, es factible pensar que la cimetidina produce depresión hematológica dosis dependiente, como en los seres humanos.

Los autores recomiendan realizar tratamiento de la PVOC con cimetidina, siempre y cuando se vigile mediante hemoleucograma (una vez por semana) la actividad de la médula ósea.

Finalmente, es importante considerar que hasta que no se tengan datos clínicos suficientes sobre la utilización segura y efectiva de la cimetidina en perros, este fármaco debe ser manejado con mucha precaución y bajo la absoluta responsabilidad del clínico veterinario.

■ SUMMARY

A case of canine oral papillomatosis (COPV) treated successfully with cimetidine is described in this peer. Clinical evolution is presented and literature review about both disease and immune-stimulant properties of this drug is made.

Key words: Cimetidine • Canine oral papillomatosis.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Wilcock BP. Neoplastic diseases of the skin and mammary gland. *En: Jub KVF, Kennedy PC, Palmer N. (eds). Pathology of domestic animals. 4th edition. Volume 1. San Diego. Academic Press, INC. 1993: 706-38.*
2. Calvert CA. Papilomatosis viral canina. *En: Greene CE (ed). Enfermedades infecciosas en perros y gatos. Segunda edición. México. McGraw-Hill Interamericana. 2000: 54-56.*
3. Herman F, Egberink YM, Horzinek C. Papilomatosis viral Felina. *En: Greene CE (ed). Enfermedades infecciosas en perros y gatos. Segunda edición. México. McGraw-Hill Interamericana. 2000:123-5.*
4. Hoskins JD, Dimski DS. The musculoskeletal system. *En: Hoskins JD (ed). Veterinary Pediatrics. Philadelphia. WB. Saunders Co. 1995:133-88.*
5. Guilford WG. Diseases of the oral cavity and pharynx. *En: Guilford WG et al (ed). Stromberk's small animal gastroenterology. Philadelphia. WB Saunders Company. 1996 p 189-201*
6. Sundberg JP, O'Banion MK, Schmidt-Didier E, Reichmann ME. Cloning and characterization of a canine oral papillomavirus. *Am J Vet Res* 1986; 47 (5): 1142-4.
7. Teifke JP, Lohr CV, Shirasawa H. Detection of canine oral papillomavirus-DNA in canine oral squamous cell carcinomas and p53 overexpressing skin papillomas of the dog using the polymerase chain reaction and non-radioactive in situ hybridization. *Vet Microbiol* 1998; 60 (2-4): 119-30.
8. Schwegler K, Walter JH, Rudolph R. Epithelial neoplasms of the skin, the cutaneous mucosa and the transitional epithelium in dogs: an immunolocalization study for papillomavirus antigen. *Zentralbl Veterinarmed A* 1997; 44(2): 115-23.
9. Baggot JD. Pharmacokinetics: Disposition and fate of drugs in the body. *En: Adams HR (ed). Veterinary Pharmacology and therapeutics, 7th edition. Ames. Iowa State University Press. 1995 p 18-52.*
10. Komlos L, Notmann J, Arieli J, Hart J, Levinsky H, Halbrecht I, Sendovsky U. *In vitro* cell-mediated immune reactions in herpes zoster patients treated with cimetidine. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1994; 12 (1): 51-8.
11. Leman JA, Benton EC. Verrucas. Guidelines for management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1 (3): 143-9.
12. Ronna T, Lebwohl M. Cimetidine therapy for plantar warts. *J Am Pediatr Med Assoc* 1995; 85 (11): 717-8.
13. Kimble-Haas S. Primary care treatment approach to nongenital verruca. *Nurse Pract* 1996; 21 (10): 29-33, 36.
14. Harcourt JP, Worley G, Leighton SE. Cimetidine treatment for recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 51 (2): 109-13.
15. Franco I. Oral cimetidine for the management of genital and perigenital warts in children. *J Urol* 2000; 164 (3 Pt 2): 1074-5.
16. Hahm KB, Kim WH, Lee SI, Kang JK, Park IS. Comparison of immunomodulative effects of the histamine-2 receptor antagonists cimetidine, ranitidine, and famotidine on peripheral blood mononuclear cells in gastric cancer patients. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30 (3): 265-71.
17. Hansbrough JF, Zapata-Sirvent RL, Shackford SR, Hoyt D, Carter WH. Immuno-

- modulating drugs increase resistance against sepsis in traumatized mice. *J Trauma* 1986; 26 (7): 625-30.
- 18.** Choi YS, Hann SK, Park YK. The effect of cimetidine on verruca plana juvenilis: clinical trials in six patients. *J Dermatol* 1993; 20 (8): 497-500.
- 19.** Parsad D, Pandhi R, Juneja A, Negi KS. Cimetidine and levamisole versus cimetidine alone for recalcitrant warts in children. *Pediatr Dermatol* 2001; 18 (4): 349-52.
- 20.** Yilmaz E, Alpsyoy E, Basaran E. Cimetidine therapy for warts: a placebo-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34 (6): 1005-7.
- 21.** Rogers CJ, Gibney MD, Siegfried EC, Harrison BR, Glaser DA. Cimetidine therapy for recalcitrant warts in adults: is it any better than placebo? *J Am Acad Dermatol* 1999; 41 (1): 123-7.
- 22.** Nicholls PK, Moore PF, Anderson DM, Moore RA, Parry NR, Gough GW, Stanley MA. Regression of canine oral papillomas is associated with infiltration of CD4+ and CD8+ lymphocytes. *Virology* 2001; 283 (1): 31-9.
- 23.** Ghim S, Newsome J, Bell J, Sundberg JP, Schlegel R, Jenson AB. Spontaneously regressing oral papillomas induce systemic antibodies that neutralize canine oral papillomavirus. *Exp Mol Pathol* 2000; 68 (3): 147-51
- 24.** Posnett DN, Stein RS, Graber SE, Krantz SB. Cimetidine-induced neutropenia: a possible dose-related phenomenon. *Arch Intern Med* 1979; 139 (5): 584-6.
- 25.** Crapper RM. Fatal agranulocytosis attributable to cimetidine. *Med J Aust* 1981; 2 (5): 250-1.
- 26.** Glotzbach RE. Cimetidine-induced thrombocytopenia. *South Med J* 1982; 75 (2): 232-4.
- 27.** Tishler M, Abramov AL. Cimetidine-induced eosinophilia. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19 (5): 377-8.
- 28.** Landolfo K, Low DE, Rogers AG. Can. Cimetidine-induced fever. *Med Assoc J* 1984; 130 (12): 1580.
- 29.** Lilliehook I, Gunnarsson L, Zakrisson G, Tvedten H. Diseases associated with pronounced eosinophilia: a study of 105 dogs in Sweden. *J Small Anim Pract* 2000; 41 (6): 248-53.
- 30.** Richter JE, Gerhardt DC, Pasquale DN, Castell DO. Cimetidine and hematologic suppression: things are not always as they appear. *Dig Dis Sci* 1980; 25 (12): 960-3.