

11212
15



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado

Hospital General de México

Secretaría de Salud

2 E

TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES MULTIPLES CON CIMETIDINA. ESTUDIO COMPARATIVO CONTRA PLACEBO

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA
p r e s e n t a

DR. JORGE LUIS PEREZ MARTINEZ



México, D. F.

ASESORA DE TESIS: DR. J. G. ALONSO

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



1995

DIRECCION DE CALIFICACION E INVESTIGACION CIENTIFICA

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

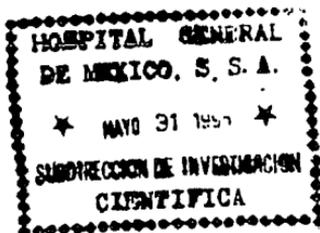
DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTE TRABAJO DE INVESTIGACION FUE APROBADO POR LA
COMISION DE INVESTIGACION Y ETICA DEL HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO CON NUMERO DE REGISTRO DIC/94/109/01/110, Y
REVISADO POR LA DRA. GLADYS LEON.

Unidad de Epidemiología Clínica
FACULTAD DE MEDICINA, U. N. A. M.
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.



A ti, papá, que Dios te mantenga en el cielo, por lo que has representado, representas y representarás durante toda mi vida.

A Sara, por tu amor, comprensión y paciencia. -

A tita Loli, el logro de mi carrera y especialidad se debe en gran parte a ti.

A mi abuelo, que en paz descansa, por la gran ayuda que me brindó durante la carrera.

A la Gorda, Mari, Paco, Angel, Belen, Laura, Carla.

Una dedicatoria especial para mi, porque me lo merezco.

AGRADECIMIENTOS

DRA. GLADYS LEON.

DR. Y MAESTRO AMADO SAUL.

DR.EUGENIO CARRASCO.

DR.JORGE PENICHE.

DRA.ESPERANZA MARTINEZ.

DR.JAIME FERRER.

DRA.OLGA ISUNZA.

DÑ.ANTONIO SANABRIA.

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES.

**A TODOS AQUELLOS QUE EN ESTE MOMENTO NO RECUERDO Y HAN
CONTRIBUIDO EN LA REALIZACION DE ESTA TESIS.**

INDICE

RESUMEN

PRIMERA PARTE

INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	3
I.- LAS VERRUGAS VULGARES DENTRO DEL CONTEXTO DE LAS MANIFESTACIONES CUTANEAS POR PAPILOMAVIRUS	3
II.- CIMETIDINA	16
III.- CIMETIDINA COMO INMUNOMODULADOR	20
IV.- TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES CON CIMETIDINA ESTUDIO PREELIMINAR.	21

SEGUNDA PARTE

I.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION	24
II.-HIPOTESIS	25
III.-OBJETIVOS	26
IV.-METODOLOGIA	26
V.-ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD	32

TERCERA PARTE

I.-RESULTADOS	34
II.-CONCLUSIONES	40
ANEXOS	41
BIBLIOGRAFIA	43

RESUMEN

TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES MÚLTIPLES CON CIMETIDINA ES ESTUDIO COMPARATIVO CONTRA PLACEBO

Las infecciones por papiloma humano representan una de las patologías más frecuentes observadas en la consulta dermatológica. El grupo de las verrugas vulgares es más común y se considera que aproximadamente el 10% de la población infantil padecen verrugas vulgares, con un pico de incidencia entre los 12 y 16 años, para decrecer después de los 20 años. Son muchos los métodos terapéuticos, y esto debido a que ninguno tiene una efectividad completa comprobada.

En este estudio se valoró la eficacia y seguridad de la cimetidina a dosis de 30 mg por kilogramo de peso al día dividido en tres dosis contra un grupo placebo, por un periodo de 8 semanas. El estudio es por tanto prospectivo, longitudinal y comparativo (doble ciego).

Se incluyeron 52 pacientes, divididos en dos grupos de 26 pacientes cada uno. Se perdieron al seguimiento 10 pacientes, 4 del grupo con cimetidina y 6 del grupo con placebo. Las causas de pérdida no pudieron ser determinadas. El estudio se completó con 42 pacientes, divididos en dos grupos, el que recibió cimetidina con 22 y el que recibió placebo con 20.

Se concluyó en base a resultados que la cimetidina a dosis de 30 mg/Kg/día en tres tomas, vía oral, durante 8 semanas es más eficaz que el placebo en el tratamiento de las verrugas vulgares múltiples al encontrarse una tasa de mejoría global del 77.2% en comparación con el 15% obtenida con placebo.

La cimetidina demostró ser segura a las dosis relativamente elevadas empleadas, presentándose un caso (4.1%) con cefalea leve.

En el grupo estudiado predominó el sexo masculino sobre el femenino en una relación 4:1.

La topografía más frecuente fue en manos, y de éstas el dorso, periungueales y palmas; en segundo lugar antebrazos y en tercer lugar las piernas.

No se observó correlación entre tamaño, número, tiempo de evolución de las lesiones, o edad de los pacientes y la tasas de curación.

PRIMERA PARTE

INTRODUCCION

Las infecciones por papiloma humano representan una de las patologías más frecuentes observadas en la consulta dermatológica. Los cuadros clínicos que produce este grupo de virus pertenecientes a la familia papovavirus (de los que se conocen más de 70 tipos), son: verrugas vulgares, verrugas filiformes, verrugas plantares tipo mirmeccia o en mosaico, anogenitales, papulosis bowenoide, epidermodisplasia verruciforme y síndrome de Bittner.

El grupo de las verrugas vulgares (VV) es el más común y se considera que aproximadamente el 10% de la población infantil padecen VV, con un pico de incidencia entre los 12 y 16 años, para decrecer después de los 20 años.

De los pacientes menores de 16 años que acudieron a una consulta dermatológica el 70% fueron VV, 24% plantares, 3.5% planas, 2% filiformes y 0.5% genitales (1).

Se conoce que el 50% de las verrugas vulgares presentan regresión espontánea en un periodo de 2 años. Sorpresivamente el tratamiento placebo ha dado tasas de curación de 30%.

Existen otros métodos de tratamiento entre los que destacan: soluciones tópicas con ácido salicílico, con un índice de curación del 70%, crioterapia con curación en 70-80% y la combinación de las anteriores (2). Sin embargo existen casos recalcitrantes que no responden a estos tratamientos sobre todo en casos de verrugas vulgares numerosas de larga evolución. En éstos casos se ha empleado bleomicina intralesional, con curación en 76-90% (3), el interferón (4-5) y laser (6) con curaciones variables. Estos últimos tratamientos son costosos y/o inaccesibles para algunos medios. En búsqueda de otras alternativas de tratamiento para este

problema se encontraron algunos reportes que sugerían un efecto benéfico de la cimetidina (7,8). No obstante no se habían realizado estudios comparativos y controlados. En base a ésto se decidió realizar un estudio clínico controlado para evaluar la eficacia y seguridad de la cimetidina en comparación con placebo en el tratamiento de las verrugas vulgares recalcitrantes.

MARCO TEORICO

I.-VERRUGAS VULGARES DENTRO DEL CONTEXTO DE LAS MANIFESTACIONES CUTANEAS POR PAPILOMAVIRUS.

Los virus del papiloma humano (VPH) se han relacionado desde hace mucho tiempo con lesiones epiteliales, particularmente en cérvix uterino, región anogenital, piel, tracto respiratorio y digestivo (9). Los VPH nunca han cumplido con los postulados de Koch, aunque los siguientes hechos sugieren que son los factores etiológicos de esas lesiones: 1) La inyección de extractos filtrados de las verrugas en voluntarios sanos produce verrugas en algunos de ellos. 2) En las verrugas y en otras lesiones sospechosas se puede encontrar DNA y antígenos de partículas virales. 3) Verrugas y tumores epiteliales aparecen prácticamente de manera sistemática en pacientes inmuocomprometidos.

El desarrollo de las técnicas de hibridación molecular, y muy especialmente la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), han constituido un gran avance en la detección de estos virus y en la comprensión de sus mecanismos fisiopatológicos.

Tipos de papilomavirus:

Los VPH pertenecen a la familia de los papilomaviridae. Aunque aparecen en múltiples especies animales, parece que son bastante específicos de cada una de ellas. Los VPH tienen 72

capsómeros, simetría icosaédrica, miden 55 nm de diámetro y contienen DNA bicatenario circular de 7.2 a 8 Kb de longitud según el tipo de VPH (10,11).

Los VPH no han podido ser cultivados hasta el momento, por lo que se clasifican según el grado de homología. Se considera un VPH nuevo cuando representa menos de un 50% de hibridación cruzada con el DNA de otro VPH. Hasta el momento se han identificado unos 70 diferentes tipos que se designan de forma numérica. Si un DNA tiene más de un 50% de homología con otro, pero su patrón de endonucleasas de restricción es distinto, se considera entonces un subtipo y se designa alfabéticamente (11).

Los VPH se pueden agrupar según su capacidad de producir transformación cancerígena o según la localización de las lesiones, pues tienen una cierta especificidad topográfica (10,11). Básicamente se pueden separar en tres grupos: 1) Los que afectan la piel "especializada" (anogenital) y mucosas. 2) Los que afectan el resto de la piel. 3) Aquellos tipos relacionados con la epidermodisplasia verruciforme (12). Dentro de cada uno de estos grupos hay tipos que se asocian de forma predominante con lesiones malignas, y otros con lesiones benignas.

EPIDEMIOLOGIA.

Incidencia:

Aproximadamente un 10% de los niños y adolescentes llegan a padecer verrugas vulgares (VV), con un pico de incidencia entre los 12 y 16 años, para decrecer después de los 20 años. En los niños menores de 16 años que acudieron a un hospital con consulta dermatológica, la mayoría de las verrugas encontradas fueron VV (70%), las plantares correspondieron a un 24% de las consultas, mientras que un 3.5% fueron planas, un 2% filiformes y un 0.5% verrugas genitales. Esta últimas, consideradas como una enfermedad de transmisión sexual (ETS), son en cambio, más frecuentes en la población adulta; con un pico de incidencia a los 28 años.

En los últimos años se ha observado un incremento en la incidencia de las VV. Así por ejemplo, en Gran Bretaña las verrugas constituyen el motivo de consulta de entre un 10 y 25% de las consultas en clínicas dermatológicas; en comparación con el 3-4% en años previos (13). En cuanto a las verrugas anogenitales se ha cuadruplicado su incidencia en la última década; hecho que no se explica únicamente por la mejoría de los métodos diagnósticos.

La incidencia de verrugas está muy aumentada en pacientes inmunodeprimidos. Por ejemplo en aquellos a los que se les ha realizado un trasplante renal existe afectación entre 77 (14) y 87% (15) de los que sobreviven más de 5 años. Esto también se ha observado en otras formas de inmunosupresión como es la propia en pacientes con neoplasias hematológicas, sarcoidosis, etc. No parecen existir diferencias de incidencia entre los sexos, salvo en algunas de las formas clínicas, como en las verrugas filiformes y la papulosis bowenoide, que son más frecuentes en los varones.

Transmisión:

Es por contacto directo, incluyendo la autoinoculación. En un estudio epidemiológico llevado a cabo en Holanda se comprobó que el 50% de los niños con VV habían infectado a sus familiares. Esto explica la mayor incidencia en comunidades cerradas como son los cuarteles (en los que se han encontrado afectadas el 2.82%, en comparación al 0.56% de los civiles de la misma edad), internados escolares, clubes deportivos y áreas de hacinamiento (17). También está descrita la transmisión por fomites; habiéndose publicado un brote epidémico a través del uso de un pegamento entre los trabajadores de una fábrica (16).

Existen una serie de factores favorecedores de la infección como son los traumatismos, que explicarían la localización periungueal en aquellas personas que tienen la costumbre de morderse las uñas, así como el pseudofenómeno isomórfico de Koebner, observable en casos de verrugas filiformes en la barba por el rasurado, o la mayor incidencia en los atletas o personas con pies planos. Otro factor que ha sido propuesto es la hiperhidrosis (13).

Incubación:

En las verrugas vulgares el periodo de incubación varía de uno a 6 meses. En las verrugas genitales dicho periodo es algo menor (alrededor de 3 meses), aunque se han descrito intervalos entre uno y 20 meses (11).

ASPECTOS CLINICOS E HISTOPATOLOGICOS

Verrugas vulgares:

Son neoformaciones papuloides de superficie rugosa, con una consistencia firme, una coloración similar a la de la piel normal y con tendencia a adoptar una forma redondeada. Pueden presentarse como lesión única o como una siembra de varias decenas. En general su tamaño oscila entre 1 mm y 1 cm de diámetro, pero no es infrecuente que confluyan formando grandes placas. Ocasionalmente una VV puede adoptar configuración de cuerno cutáneo. Su localización más común es en el dorso de las manos, siendo muy frecuente la topografía periungueal, donde pueden ser causantes de distrofias ungueales si la verruga afecta en profundidad a la matriz ungueal. En los niños es también muy frecuente la localización en las rodillas, pero pueden aparecer en cualquier sitio de la superficie corporal o en la mucosa oral. Aunque en menor frecuencia que las verrugas planas, pueden presentar pseudofenómeno isomórfico de Koebner.

Las VV están producidas con mayor frecuencia por los papilomavirus 1, 2 y 4. El tipo 7 produce verrugas vulgares en los carniceros (17).

La VV presenta un patrón histológico que comparte con las verrugas filiformes y con las verrugas plantares en mosaico. Desde el punto de vista estructural, la lesión se caracteriza por una papilomatosis con acantosis e hiperqueratosis, con columnas de paraqueratosis que asientan sobre los extremos de las papilas. Esta papilomatosis tiene una configuración radial hacia un punto en el centro de la lesión. A mayor aumento se evidencia la presencia de células vacuoladas

con un núcleo pequeño e hiperromático, rodeado de un halo claro y un citoplasma pálido, carente de gránulos de queratohialina. Estas células vacuoladas son más evidentes en las elevaciones papilomatosas del estrato granuloso. En la capa córnea se continúan con columnas de paraqueratosis, cuyas células presentan un núcleo más redondeado en comparación con el que presentan otras formas de paraqueratosis. En las depresiones del estrato granuloso se observan células granulosas con acumulación y desorganización de los gránulos de queratohialina, los cuales aparecen toscos y gruesos y con características tintoriales variables. Todos estos cambios histológicos son menos evidentes en VV de larga evolución, pero se suelen detectar con facilidad en las verrugas recientes (18).

En las VV el número de partículas virales detectadas por microscopía electrónica es escaso, ya que se encuentran en las capas altas de la epidermis (19).

Verrugas filiformes:

Son neoformaciones de morfología digitiforme con una base de implantación estrecha, que se suelen contabilizar por decenas. Se localizan de preferencia en cara, cuello y piel cabelluda. No se cuenta con datos referentes al tipo de papilomavirus causales de esta variedad. Su histopatología es muy similar a la descrita para las VV, con la salvedad de que la hiperqueratosis y papilomatosis suelen ser más acentuadas.

Verrugas planas:

Son neoformaciones papuloideas de escasa elevación cuyo tamaño suele ser menor de 5 mm. de diámetro. Adoptan una forma redondeada o poligonal, del color de la piel o con tonos grisáceos

y marrones. Aparecen en número de 2 a varios cientos, de predominio en cara, aunque también pueden observarse en dorso de manos, antebrazos y cara anterior de piernas. Es el tipo de verrugas en el que se ve más frecuentemente el pseudofenómeno de Koebner.

Desde el punto de vista etiológico están ocasionadas con mayor frecuencia por los papilomavirus tipos 3 y 10, aunque también se han visto implicados los tipos 2, 26 y 41.

Histológicamente son muy características, con hiperqueratosis y acantosis, pero con ausencia de paraqueratosis y papilomatosis. Característicamente con engrosamiento de capa granulosa, con sus células con citoplasma vacuolado y núcleo de localización central, pequeño y basófilo; en capa córnea persiste vacuolización de corneocitos.

Verrugas plantares:

Representan otra variante clínica de las infecciones por papilomavirus. Se distinguen dos tipos, las verrugas plantares en mosaico y las tipo mirmecia. Las tipo mosaico son verrugas más superficiales, que afectan casi a la totalidad de la planta y se presentan en forma de placas. No son dolorosas, pero suelen ser más resistentes al tratamiento. Las tipo mirmecia inician como una pequeña estructura papuloide brillante que pronto adquiere una morfología característica como lesión redondeada, de superficie rugosa e hiperqueratósica, alrededor de la cual se forma un callo. Afectan puntos de presión y suelen ser dolorosas. Están causadas por los tipos 2 y 4 (mosaico) y 1 en mirmecia. Histológicamente son muy similares a las VV.

Condilomas acuminados:

Se comportan, de la manera más frecuente, como enfermedad de transmisión sexual (ETS). Clínicamente pueden adoptar diferentes formas , siendo la más frecuente las exofíticas, también como neoformaciones papuloideas sésiles (en cuerpo de pene), o neoformaciones planas perceptibles únicamente por la aplicación de ácido acético. Los tipos más frecuentemente encontrados de papilomavirus son el 6 y 11, pero se han aislados otros tipos (30,31,33,35,39,etc). Mención especial se debe hacer con los tipos 16 y 18 que muestran estrecha relación con cáncer de cérvix. Histológicamente presentan acantosis y papilomatosis, sin hiperqueratosis y con las inclusiones; además de la presencia de mitosis.

Papulosis bowenoide:

Se presentan como neoformaciones de aspecto papular, en número variable, de color entre marrón y violáceo, tamaño entre 2 y 10 mm. que asientan sobre genitales. Predominan en varones. Suelen tener curso benigno con desaparición espontánea en 2-3 años pero en algunos pacientes persisten por más de 10 años. En un caso se ha descrito su evolución hacia una verdadera enfermedad de bowen (20). Etiológicamente se relaciona con el tipo 16 de papilomavirus; también se han descrito los tipos 18,31,32,34,39,42,48 y 51. Su histología es similar a la enfermedad de Bowen, pero con citología atípica focal, con células monstruosas y multinucleadas, con granulosa bien diferenciada y libre de queratinocitos atípicos.

Epidermodisplasia verruciforme:

Descrita por Lewandowsky y Lutz, de inicio en la infancia . Etiológicamente es multifactorial, ya que intervienen un déficit inmunológico, un patrón de herencia autosómico recesivo y los papilomavirus. De éstos se han tipificado 23 tipos siendo el más frecuente el tipo 5. Clínicamente se caracteriza por lesiones tipo verrugas planas con amplia distribución en todo el cuerpo. Presentan además una serie de máculas similares a la pitiriasis versicolor. Lo característico es la fuerte asociación con degeneración hacia enfermedad de Bowen o carcinoma epidermoide que puede verse hasta en un 64% de los pacientes. Histológicamente similar a las verrugas planas, pero con inclusiones hasta estratos inferiores.

Síndrome de Bittner:

Asociación de queratosis seborreicas en tronco, enfermedad de Bowen en cara y verrugas palmoplantares. Presenta disminución en IgA.

HISTORIA NATURAL

En un estudio de seguimiento de pacientes con verrugas virales realizado durante dos años en la población infantil, se comprobó que aproximadamente las dos terceras partes de las lesiones tuvieron regresión espontánea (21).

En las verrugas vulgares el proceso de resolución puede cursar con una hiperpigmentación sin signos inflamatorios; sin embargo, la mayoría de las veces involucionan de forma asintomática y sin hiperpigmentación.

Histológicamente, las verrugas en remisión muestran un infiltrado mononuclear en dermis papilar dispuesto tanto en banda como alrededor de los vasos dilatados, con ligera exocitosis (22). El infiltrado está compuesto por linfocitos T y macrófagos (23). En la epidermis aparecen signos de degeneración con edema intra e intercelular y la presencia de células disqueratóticas rodeadas de células mononucleares, lo que se le ha denominado "satellit cell necrosis" (23). Esto es similar a lo que ocurre en las lesiones de lupus eritematoso o enfermedad de injerto contra huesped. Existe además trombosis de vasos con áreas de necrosis tanto dérmicas como epidérmicas (24,25). Estos hallazgos histopatológicos sugieren que la regresión espontánea de las verrugas está en relación con mecanismos de inmunidad celular (26). No obstante, la inmunidad humoral tiene un papel importante, ya que la remisión espontánea de las verrugas se asocia a títulos altos de anticuerpos fijadores de complemento del tipo IgG, mientras que en personas con títulos bajos de IgG o con IgM, las verrugas tienden a persistir (27).

Recientemente se han desarrollado sistemas para estudiar los anticuerpos humanos frente a los VPH. Los anticuerpos más abundantes están dirigidos hacia los productos más tardíos, no obstante aproximadamente un 15% son hacia la proteína codificada por la región E7 (28). Los anticuerpos humanos parecen ser específicos para cada tipo de VPH. Estudios recientes demuestran que un 70% de los adultos tienen anticuerpos contra las proteínas del VPH-16 (28). De estos estudios se puede concluir que las infecciones por VPH son muy frecuentes, y que la mayoría son subclínicas. La respuesta inmune frente a los VPH incluye anticuerpos neutralizantes de los virus contra los neoantígenos, respuesta de las células T y natural Killer y producción de interferones y citocinas (29).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de verruga viral, independientemente de la forma clínica, se establece mediante la correcta historia clínica y exploración.

La presencia de VPH puede detectarse básicamente de varias maneras:

- 1.-Con microscopía óptica, valorando los cambios citopáticos.
- 2.-Con microscopía electrónica, valorando la presencia de partículas virales (poca utilidad).
- 3.-Con inmunohistoquímica, utilizando anticuerpos contra las proteínas de la cápside.
- 4.-Con técnicas de hibridación molecular, detectando la presencia de DNA viral.

Los dos últimos métodos descritos tienen más utilidad en investigación que en la práctica clínica.

Las técnicas de hibridación molecular, que determinan el tipo viral, son útiles en examen de niños con verrugas anogenitales en los que sospecha abuso sexual (el hallazgo de tipos 1 y 2 no orienta a transmisión sexual, no así los tipos 6 y 11). Esta misma técnica puede emplearse en lesiones por papiloma en cérvix para detectar tipos oncogénicos. Estas técnicas de hibridación molecular incluyen la hibridación in situ, el Southern blot y la reacción en cadena de la polimerasa (la de mayor utilidad).

TRATAMIENTO

Existe un amplio arsenal terapéutico para las verrugas, lo cual hace evidenciar que ninguno de ellos es plenamente satisfactorio. Como se indicó anteriormente y en el caso de verrugas no anogenitales, dos tercios remiten espontáneamente en el periodo de dos años.

En las elecciones del método debe tenerse en cuenta tanto la experiencia personal con las

terapéuticas disponibles, así como el tipo de verruga y el estado general del paciente.

Suelen ser más resistentes las verrugas de larga evolución, en adultos y múltiples.

Se considera que una verruga ha curado cuando existe una completa restauración de la textura normal de la piel, con normalización de sus pliegues.

Dentro de las terapéuticas tópicas en las VV está el ácido salicílico a diferentes concentraciones y en combinación con ácido láctico en coloidón flexible. Una aplicación diaria durante 3 meses y bajo supervisión del especialista suele dar rangos de curación aproximados al 70% (2)

La crioterapia es otra técnica muy extendida. Debe realizarse una sesión cada 2-3 semanas. La mayoría de los pacientes requieren 3 sesiones para obtener la curación. Se considera un rango de curación de aproximadamente un 70-80% (2)

La bleomicina intralesional (3) es un tratamiento de segunda elección que se reserva para verrugas que no responden a los tratamientos convencionales. Se usa al 0.1% en solución salina, inyectando 0.1-0.2ml de solución dependiendo del diámetro de la verruga. Se aplica cada 3 y 6 semanas, con tasa de curación aproximada del 76%.

Los retinoides se reservan en los casos de verrugas diseminadas, en algún paciente con defecto de inmunidad (epidermodisplasia verruciforme). Se administran V.O., a razón de 1 mg/Kg de etretinato (30).

El interferón es otro de los medicamentos que intenta obtener un lugar en el arsenal terapéutico antiverrugas. Se emplea el interferón alfa y el beta, administrados por vía intramuscular, subcutánea e intralesional. La mayoría de los estudios se han realizado en verrugas anogenitales, con rangos de curación de 50 (4) a 80% (5).

Otra terapéutica empleada es el laser (Nd:YAG), de elección cuando las lesiones se encuentran en mucosas. Su principal problema el coste (6).

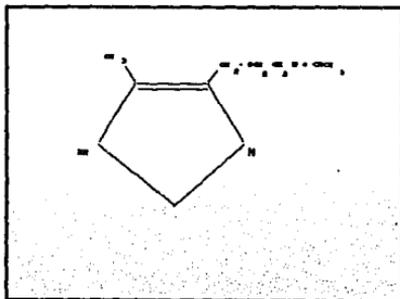
Se han comunicado resultados variables con levamisol (31), cáusticos (cantaridina) y 5-FU tópico (32).

Otras terapéuticas como excisión quirúrgica, radioterapia, curetaje se encuentran prácticamente desterradas.

II.-CIMETIDINA(33).

Antihistamínico H₂, cuyo nombre químico es N-ciano-N'-metil-N''-2(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil,(tio)etil)guanidina.

Química: La síntesis de los antagonistas H₂ se logró modificando algunos de los pasos de la molécula de histamina. La que unos 200 compuestos más tarde, se convirtió en la primera droga muy efectiva de potente actividad bloqueadora de H₂, la burimamida (Black y col,1972). Esta, como otros compuestos, conserva el anillo de imidazol de la histamina pero posee una cadena lateral mucho más voluminosa. Posteriores modificaciones de esta estructura produjeron compuestos con buena absorción oral y niveles aceptables de toxicidad. La cimetidina, el primer bloqueador H₂ que se introdujo en la práctica clínica general, fue rápidamente aceptada para el tratamiento de la úlcera duodenal y otras condiciones hipersecretoras gástricas, y se convirtió en una de las drogas más prescritas. Este éxito llevó a la síntesis de numerosos congéneres y al descubrimiento de muchos otros bloqueadores H₂ efectivos. Su estructura química:



A diferencia de los bloqueadores H1, que son típicamente aminas lipofílicas, los bloqueadores H2 como la cimetidina son moléculas hidrofílicas. Como la histamina, la cimetidina y algunos otros bloqueadores H2 son derivados imidazólicos, sin embargo, la estructura en anillo no es esencial.

.Propiedades farmacológicas:

Los bloqueadores H2 son antagonistas competitivos reversibles de las acciones de la histamina sobre los receptores H2. Son altamente selectivos y casi no tienen efecto sobre los receptores H1, o de hecho, sobre los receptores para otros autacoides o drogas.

El más notable de los efectos de la histamina que están mediados por receptores H2 es la estimulación de la secreción ácida gástrica, y es la capacidad de los bloqueadores H2 de inhibir este efecto lo que explica gran parte de su importancia. A pesar de la amplia distribución de los receptores H2 en el cuerpo, los bloqueadores H2 interfieren muy poco en otras funciones fisiológicas que no sean la secreción gástrica, implicando que los receptores H2 extragástricos tienen una importancia fisiológica menor. Sin embargo, como los bloqueadores H1, los bloqueadores H2 sí inhiben aquellos efectos sobre los sistemas cardiovascular y otros que son probados a través de los receptores correspondientes por histamina exógena o endógena.

.Farmacocinética y farmacodinamia:

Es rápidamente absorbida casi en su totalidad por vía oral. La absorción se altera poco por los alimentos o antiácidos. Se llega a concentraciones pico en plasma en aproximadamente 1 a 2 horas.

El metabolismo hepático por el primer pasaje da como resultado biodisponibilidades de un 60%. La vida media de eliminación es de unas 2-3 horas. Se elimina por los riñones y un 60% o más puede aparecer en la orina sin modificar; gran parte del resto son productos de oxidación. Se recuperan pequeñas cantidades en las heces .

Se liga al plasma en 19%; tiene un volumen de distribución de 0.8 a 1.2 l/kg.

.Reacciones adversas y efectos colaterales:

Aproximadamente decenas de millones de pacientes han sido tratados con cimetidina. Esto explica el hecho de que la lista de reacciones adversas informadas sea larga. Sin embargo es evidente que la incidencia de reacciones adversas es baja y que las reacciones encontradas son generalmente menores. En parte esto puede atribuirse a la relativa ausencia de mecanismos fisiológicamente importantes que utilizan receptores H₂ en otros órganos que no sean el estómago; en parte refleja la pobre penetración de la droga a través de la barrera hematoencefálica normal.

Entre los efectos colaterales asociados con la cimetidina están cefalea, mareos, malestar general, mialgias, náuseas, diarrea o constipación, erupciones cutáneas, prurito, pérdida de la libido e impotencia.

La cimetidina se une a los receptores de andrógenos y esto contribuye con las disfunciones sexuales mencionadas y con la ginecomastia.

La cimetidina, por vía intravenosa estimula la secreción de prolactina y se han informado concentraciones elevadas de la hormona durante el tratamiento oral crónico. El mecanismo no está todavía muy claro.

La cimetidina se une al citocromo P-450 y así disminuye la actividad de las oxidasas

microsomales hepáticas de función mixta. Como resultado, pueden acumularse algunos otros agentes terapéuticos durante el tratamiento con cimetidina. Entre las muchas drogas cuyo metabolismo se ve afectado están la warfarina, fenitofina, teofilina, fenobarbital, diazepam, propranolol e imipramina.

Tiende a reducir el flujo hepático sanguíneo, lo cual puede enlentecer el aclaramiento de drogas como la lidocaína.

La cimetidina puede producir diversas alteraciones a nivel del sistema nervioso central, particularmente en pacientes ancianos y en sujetos con enfermedad hepática o renal; éstas incluyen bradilalia, somnolencia, letargo, desasosiego, confusión, desorientación, agitación, alucinaciones y convulsiones.

En raros casos, el uso de cimetidina se ha asociado con trombocitopenia, granulocitopenia, hepatotoxicidad o toxicidad renal. Son comunes pequeños aumentos en la concentración de creatinina en plasma y esto simplemente puede reflejar la competencia entre la cimetidina y la creatinina por la excreción renal.

Se ha observado que la cimetidina, pero no la ranitidina, aumenta algunas respuestas inmunes mediadas por células, en particular en sujetos inmunológicamente inmunosuprimidos.

Por vía intravenosa puede producir bradicardia y otros efectos cardiotoxicos.

Debido a la hipoclorhidia, se favorece la formación de bezoares.

III.-LA CIMETIDINA COMO INMUNOMODULADOR

El efecto de la cimetidina como inmunorregulador debido a su efecto sobre todo sobre la inmunidad celular se describe en los estudios iniciales realizados sobre el compuesto y se encuentran descritos en los textos clásicos de Farmacología(33).

Los estudios en los que se aprovecha este efecto son pocos y el primer estudio clínico se realizó en 1980 en que fue utilizado con éxito en la candidosis mucocutánea (34); se empleó posteriormente en inmunodeficiencias (35), hipergammaglobulinemia E(36), herpes zoster crónico en pacientes inmunocomprometidos por cáncer (37) y con el fin de revertir la anergia cutánea asociada a la enfermedad de Crohn (38).

Muchos datos sugieren que la cimetidina tiene una acción estimuladora sobre el sistema inmune; se cree que su efecto a este nivel se debe a la inhibición sobre los receptores histamínicos de los linfocitos T supresores, esto es, inhibe la inhibición estimulada por la histamina a nivel de células T. También se ha visto que la cimetidina puede incrementar el número de las células CD4, además de potenciar la actividad de las células natural killer y de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (39,40,41).

IV.- TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES CON CIMETIDINA. ESTUDIO PREELIMINAR.

En base a los efectos estimuladores sobre la inmunidad celular y conociendo el papel preponderante de la inmunidad celular en la regresión espontánea de las verrugas (22,23,24,27,42), se idearon por separado estudios clínicos para el tratamiento de las verrugas planas (43) y de verrugas vulgares recalcitrantes (7).

En este último estudio realizado en Clínicas de Dermatología pediátrica del Centro Médico de la Universidad de Nueva York y del Hospital Memorial para niños de la Universidad de Northwestern trataron 32 pacientes, de edades comprendidas entre los 3 y 16 años, con verrugas vulgares y plantares. En todos los casos presentaban verrugas múltiples, de 5 a más de 100, presentes desde 6 meses hasta varios años. Todos los pacientes habían sido tratados previamente con agentes tópicos sin éxito. Muchos pacientes habían recibido crioterapia, electrodesecación y curetaje y laser de dióxido de carbono.

En este estudio emplearon dosis entre 25 y 40 mg/kg/día, dividido en tres a cuatro dosis.

Resultados obtenidos:

En muchos pacientes, a un mes de terapia, observaron pequeños cambios, y un 20% con curación de las VV de pequeño tamaño; ocasionalmente se presentaron nuevas lesiones, pero uno de los primeros cambios observados era la falta de presentación de nuevas lesiones.

Aproximadamente a las 6-7 semanas, muchos pacientes empezaron a ver la desaparición paulatina de las verrugas, iniciando con aplanamiento de las mismas, haciéndose menos evidentes de forma progresiva. A los 2 meses, las VV habían desaparecido completamente en 26 pacientes (81%). Ninguna había recurrido, pero no especifican el tiempo de seguimiento.

Dentro de sus comentarios establecen la necesidad de la realización de un estudio doble ciego, comparado con placebo y de preferencia multicéntrico.

SEGUNDA PARTE

I.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION.

El tratamiento de las verrugas vulgares múltiples, en especial aquellos casos en que ha habido fallas con terapéuticas convencionales como la crioterapia, queratolíticos tópicos, etc. representa hasta la actualidad un reto. El antecedente del uso de la cimetidina en estudios abiertos que reportan curaciones hasta en un 80% motivó el efectuar un estudio controlado en nuestro medio.

Basados en estos estudios preliminares, se propuso valorar la eficacia de la cimetidina a dosis de 30 mg/kg/día administrada en tres tomas, durante un periodo de 8 semanas, en pacientes con verrugas vulgares múltiples (más de cinco), comparado con un grupo control con placebo, mediante un ensayo clínico controlado doble ciego.

II.-HIPOTESIS

Hipótesis alterna:

El tratamiento con cimetidina a dosis de 30 mg/kg/día durante 8 semanas, es más efectivo que el placebo en el tratamiento de las verrugas vulgares múltiples.

Hipótesis nula:

El tratamiento con cimetidina a dosis de 30 mg/kg/día durante 8 semanas es menos efectivo que el placebo para el tratamiento de las verrugas vulgares múltiples.

III.-OBJETIVOS

- 1.- Valorar la eficacia de la cimetidina en comparación a placebo en el tratamiento de las verrugas vulgares múltiples.
- 2.- Valorar la seguridad del tratamiento con cimetidina.

IV.-METODOLOGIA

1.Población y muestra:

1.a.Población:

Pacientes de ambos sexos, mayores de 5 años, con verrugas vulgares múltiples (más de 5) y que acudieron a la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México de la SS a partir del 9 de septiembre de 1994.

1.b.Tamaño de la muestra:

El porcentaje de curación estimado para el grupo control (placebo) fue de aproximadamente 40%, y el porcentaje estimado de curación para la cimetidina fue del 80%; con un alfa de 0.05 y un beta de 0.20, el tamaño de la muestra, se calculó en 40 pacientes, 20 por cada grupo.

2.Criterios.**2.a.Criterios de inclusión:**

-Pacientes con lesiones clínicas características de verrugas vulgares.

-Con verrugas vulgares múltiples: más de 5.

-De ambos sexos.

-Mayores de 5 años.

-Que aceptaran participar voluntariamente.

-Con domicilio en el Distrito Federal o áreas aledañas para permitir un adecuado seguimiento.

2.b. Criterios de exclusión:

-Pacientes con severa inmunodepresión.

-Menores de 5 años.

-Con tratamiento previo un mes antes de entrar al estudio.

2.c. Criterios de eliminación:

-Pacientes que durante el tratamiento con cimetidina emplearan otra terapéutica.

-Pacientes que presentaran efectos secundarios severos.

-Pacientes que retiraran su consentimiento de participación.

3. Definición de variables:

.Variables demográficas: Edad y sexo.

.Variables secundarias:

- a) Número de lesiones.
- b) Tamaño de las lesiones.
- c) Tiempo de evolución.

.Respuesta al tratamiento:

0.-Curación.

1.-Mejoría importante: resolución de más del 50% de las lesiones o aplanamiento mayor al 50% en un mínimo de 50% de las lesiones.

2.-Mejoría leve: resolución menor al 50% de las lesiones, o con aplanamiento menor al 50% de las lesiones.

3.-Igual.

4.-Empeoramiento: aumento en tamaño o número de las lesiones preexistentes desde inicio de tratamiento.

.Efectos secundarios:

1.- Náusea.

2.- Vómito.

3.- Diarrea.

4.- Ginecomastia.

5.- Otros.

4.Procedimiento:

1.- Reclutamiento de los pacientes, en base a criterios de inclusión y exclusión y firma de carta de consentimiento informado.

2.- Asignación de manera aleatoria al grupo de tratamiento.

Grupo 1: cimetidina a dosis de 30 mg/kg/día en tabletas de 400 mgs. ajustando dosis a esta presentación.

Grupo 2: Placebo en tabletas idénticas a la sustancia activa.

En ambos grupos se indicó la dosis diaria en tres tomas por vía oral y durante 8 semanas.

3.- Controles clínicos (medición de variables) y fotográficos a las semanas 0,4 y 8 de tratamiento.

VI. ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

.Se solicitó consentimiento informado por escrito al paciente o tutor del menor de acuerdo a las normas vigentes de la Declaración de Helsinki.

.El riesgo del tratamiento con cimetidina se consideró mínimo basado en la tolerancia a la cimetidina en estudios previos (34,35,36,37,38,44).

.El estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación y Ética del Hospital General de México con número de registro DIC/94/109/01/110, el día 9 de Septiembre de 1994.

TERCERA PARTE

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 52 pacientes, divididos en dos grupos de 26 pacientes cada uno. Se perdieron al seguimiento 10 pacientes 4 del grupo con cimetidina y 6 del grupo con placebo. Las causas de pérdida no pudieron ser determinadas.

Se completó el estudio con 42 pacientes, divididos en dos grupos, el que recibió cimetidina con 22 pacientes, y el grupo placebo con 20.

DATOS DEMOGRAFICOS

EDAD

Del grupo que recibió cimetidina (GRUPO A) se obtuvo una media de 19.05 años, con rango de 5 a 60 años.

Del grupo que recibió placebo (GRUPO B) se obtuvo una media de 17.8 años, con un rango de 9 a 29 años. (Gráfica 1)

SEXO

Del GRUPO A, se capturaron 14 hombres y 8 mujeres.

Del GRUPO B, se capturaron 17 hombres y 5 mujeres. (Gráfica 2)

PESO

En el GRUPO A, con una media de 48.1 kg, y un rango de 18 a 86kg.

En el GRUPO B, con una media de 52.1, y un rango de 25 a 80 kg. (Gráfica 3).

NUMERO DE LESIONES

Para el GRUPO A con una media de 19.6 lesiones, y rango de 7 a más de 100.

Para el GRUPO B con una media de 25.17 lesiones, y rango de 7 a más de 100 lesiones.

(Gráfica 4).

TOPOGRAFIA:

La topografía más frecuente fueron las manos, con 37 pacientes (88%), la cual se divide en dorso, con 35 pacientes (83.3%), periungueales 9 (21.4%) y palmas 1 (2.3%).

En segundo lugar las piernas, 8 pacientes (19%), seguido de los antebrazos, 6 pacientes (14.2%), y por último cuello y pie con un paciente cada uno (2.3%).

No se registraron verrugas vulgares en cabeza, tronco, brazos, muslos y genitales. (Gráfica 5).

TIEMPO DE EVOLUCION

Para el GRUPO A, con una media de 22.7 meses, y rango de 6 a 96 meses.

Para el GRUPO B, con una media de 28.18 meses, y rango de 2 a 84 meses. (Gráfica 6).

TRATAMIENTOS PREVIOS

Del GRUPO A 16 pacientes habían recibido tratamiento previo y 6 no.

Del GRUPO B 16 pacientes habían recibido tratamiento previo y 4 no.

En ambos grupos predominaron los pacientes que habían recibido terapias previas; la mayoría con medicamentos tópicos queratolíticos. 2 pacientes habían recibido crioterapia. (Gráfica 7).

DOSIS

En el grupo que recibió cimetidina, se empleó una dosis media de 30.7 mg/kg/día, con un rango de 26.6 a 36.3.

ANALISIS DE RESULTADOS

Se realizó χ^2 para proporciones en dos grupos independientes

EFICACIA

Para comentar los aspectos de eficacia es importante definir de nuevo los conceptos siguientes (descritos en metodología):

-Curación.

-Mejoría importante: Resolución de más del 50% de las lesiones o aplanamiento mayor al 50% en un mínimo de 50% de lesiones.

-Mejoría leve: Resolución menor al 50% o aplanamiento menor del 50% de las lesiones.

-Igual.

-Empeoramiento: Aumento en tamaño o número de lesiones preexistentes desde el inicio de tratamiento.

En base a estos parámetros con la cimetidina se obtuvo una curación del 27% (6 pacientes), contra un 5% (1 paciente) del grupo placebo.

La mejoría importante fue del 36.3% (8 pacientes) para el grupo con cimetidina contra el 10% (2 pacientes) con placebo.

La mejoría leve fue también superior para el grupo tratado con cimetidina, con un 9.1% (2 pacientes) sobre 0% en el grupo placebo.

Los pacientes que no obtuvieron cambios positivos con el tratamiento con placebo ascendieron a 85% (17 pacientes), contra un 27.2% (6 pacientes) del grupo con cimetidina.

Empeoramiento del cuadro clínico se vio en el 10% (2 pacientes) de los pacientes con placebo, y ningún paciente tratado con cimetidina. (Tabla 1).

Si consideramos a los grupos de curación, mejoría importante y mejoría leve dentro de un grupo global de mejoría y comparamos los grupos vemos que para el grupo con cimetidina la mejoría fue de 77.2% (16 pacientes) contra un 15% (3 pacientes) en el grupo con placebo, con diferencia estadísticamente significativa. (p 0.005) (Tabla 2).

Al reunir a los pacientes que consiguieron la curación no podemos hacer ninguna correlación en cuanto al tamaño de las lesiones, su número y tiempo de evolución, así como con la edad de los pacientes.(Tabla 3)

SEGURIDAD

Como era de esperarse no se observaron efectos secundarios en el grupo placebo. Con cimetidina, un 4.5% (1 paciente) presentó cefalea leve que desapareció al disminuir la dosis del medicamento.

COMENTARIOS

La respuesta de curación para el grupo con cimetidina fue menor que la esperada; cabe mencionar que una paciente catalogada con mejoría importante al término del registro de los dos meses, presentó cura un mes después de haber discontinuado la cimetidina.

Este hecho hace pensar que el efecto de la cimetidina puede persistir un tiempo después de terminada la terapia, aspecto que no podemos probar al no haber prolongado el tiempo de seguimiento. Si además consideramos que la mejoría sin curación fue importante también podemos pensar que la terapia de dos meses es insuficiente y que un mayor tiempo nos hubiera dado rangos de curación mayores (este aspecto se abordó en el congreso de la Academia Americana de Dermatología realizada en New Orleans en Febrero de 1995, donde se propuso un periodo de 6 a 8 meses de tratamiento).

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

II.-CONCLUSIONES

1. La cimetidina a dosis de 30 mgs. por Kg. por día, vía oral, en tres tomas durante 8 semanas es más eficaz que el placebo en el tratamiento de verrugas vulgares múltiples al encontrarse una tasa de mejoría global del 77.2% en comparación con el 15 % obtenida con placebo. Significancia estadística ($p < 0.005$).
- 2.- La cimetidina demostró ser segura a las dosis relativamente elevadas empleadas, presentándose solo un caso (4.1%) con cefalea leve.
- 3.- En el grupo estudiado predominó el sexo masculino sobre el femenino en una relación 4:1. La segunda década fue la más afectada con 17 pacientes (40.5%), la tercera década con 11 pacientes (25%) y en tercer lugar la primera década con 9 pacientes (21.4%). Las tres primeras décadas englobaron el 88% de la muestra. (Gráfica 8)
- 4.- La topografía más frecuente fue en manos, y de éstas el dorso, periungueales y palmas; en segundo lugar antebrazos y en tercer lugar en piernas.
- 5.- No se observó correlación entre tamaño, número, tiempo de evolución de las lesiones, o edad de los pacientes y la tasa de curación.
- 6.- En base a resultados obtenidos consideramos que la cimetidina puede ser una buena opción terapéutica, en caso de verrugas vulgares recalcitrantes.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES MULTIPLES CON CIMETIDINA;
ESTUDIO COMPARATIVO CONTRA PLACEBO**

FECHA:

EXPEDIENTE:

EDAD: **SEXO:**

PESO:

TIEMPO DE DERMATOSIS:

TRATAMIENTOS ANTERIORES:

-METODO **TIEMPO:**

-METODO **TIEMPO:**

NUMERO DE LESIONES:

TAMAÑO DE LESIONES:

MINIMO: Menor de 0.5cm: 0.5-1cm: 1cm:

2cm: 3cm: 4cm:

MAXIMO: Menor de 0.5cm: 0.5-1cm: 1cm:

2cm: 3cm: 4cm: 5cm: 6cm: 7cm:

8cm: 9cm: 10cm:

TOPOGRAFIA:

-CABEZA:

MIEMBROS TORACICOS

-CUELLO:

MIEMBROS PELVICOS

-TRONCO:

TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES CON CIMETIDINA;
ESTUDIO COMPARATIVO CONTRA PLACEBO

RECOLECCION DE DATOS

PRIMER CONTROL

FECHA:

RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

0(CURACION

1(MEJORIA IMPORTANTE)

2(MEJORIA LEVE)

3(IGUAL)

4(PEOR)

EFFECTOS SECUNDARIOS:

NO:	SI:	1.-NAUSEA
		2.-VOMITO
		3.-DIARREA
		4.-GINECOMASTIA
		5.-OTROS:

SEGUNDO CONTROL

RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

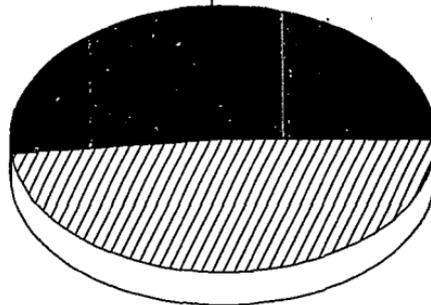
0:	1:	2:
3:	4:	

EFFECTOS SECUNDARIOS:

NO:	SI:	1.-
		2.-
		3.-
		4.-
		5.-

RESULTADOS CIMETIDINA VS PLACEBO EDAD

5-60 PROMEDIO 19.05)

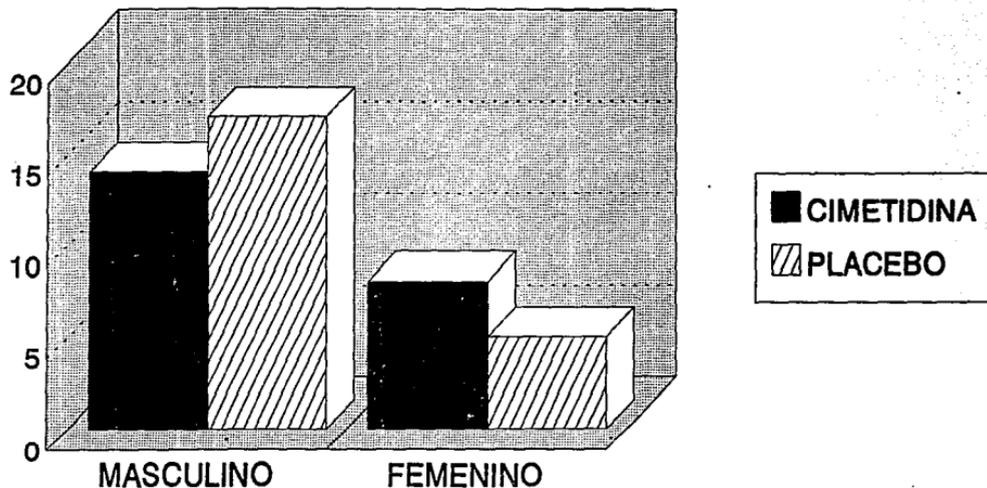


9-29 (PROMEDIO 17.8)

RANGO

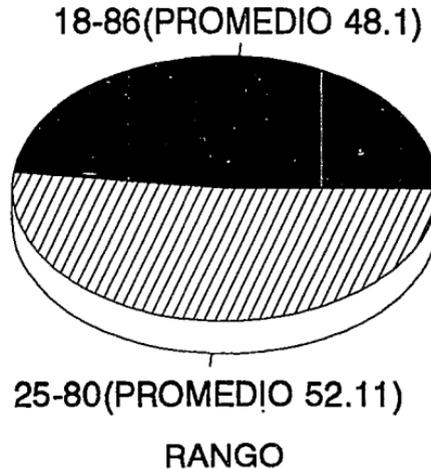
GRAFICA 1.
TRAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES MULTIPLES CON CIMETIDINA
ESTUDIO COMPARATIVO VS PLACEBO

RESULTADOS VS PLACEBO VERRUGAS VULGARES MULTIPLES SEXO



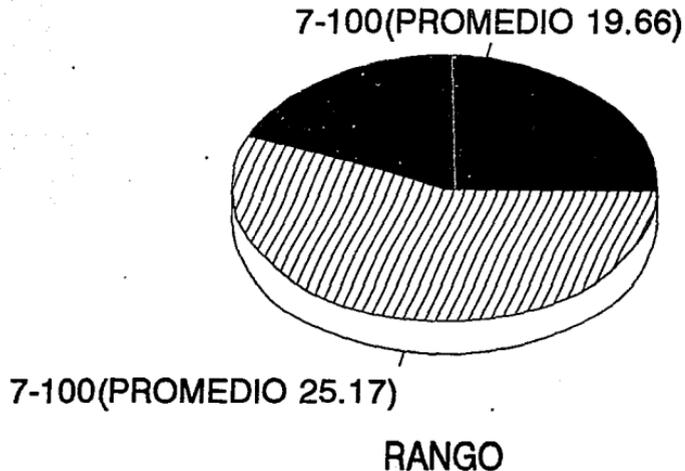
GRAFICA 2.
TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES CON CIMETIDINA:
ESTUDIO COMPARATIVO VS PLACEBO

RESULTADOS CIMETIDINA VS PLACEBO PESO



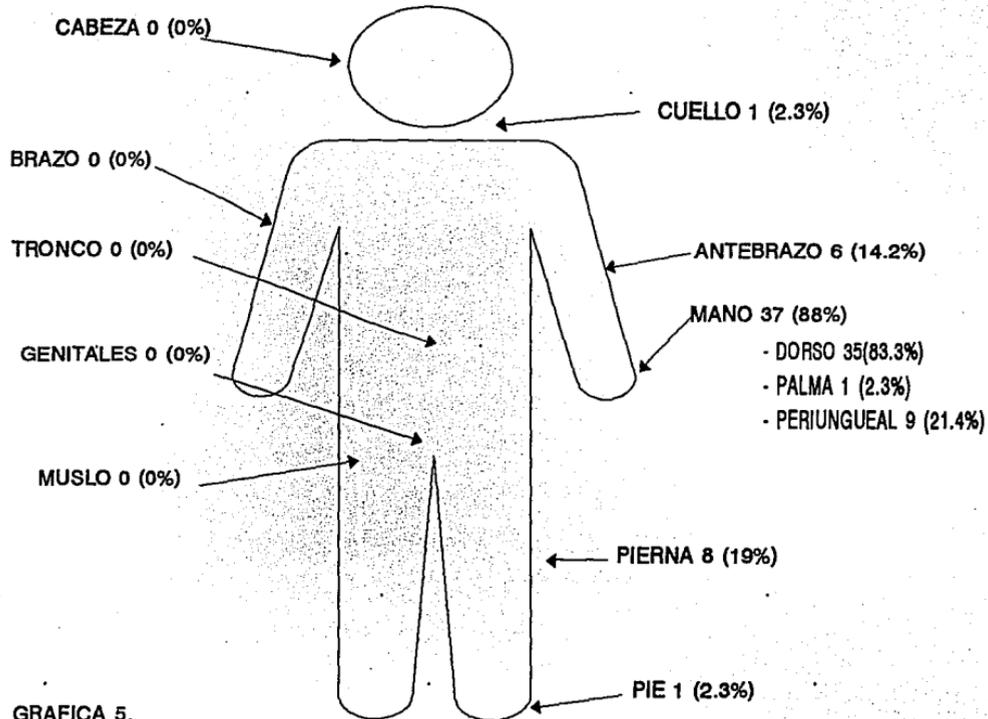
GRAFICA 3.
TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES MULTIPLES CON CIMETIDINA
ESTUDIO COMPARATIVO VS PLACEBO

RESULTADOS CIMETIDINA VS PLACEBO LESIONES



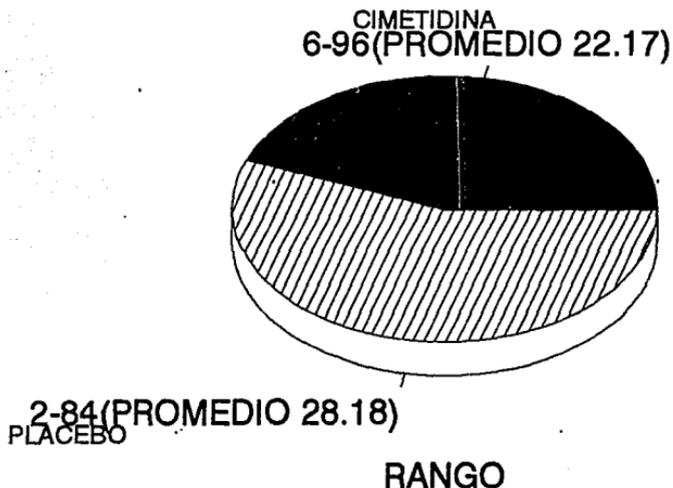
GRAFICA 4.
TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES MULTIPLES CON CIMETIDINA
ESTUDIO COMPARATIVO VS PLACEBO

TOPOGRAFIA DE VERRUGAS VULGARES (N=42)



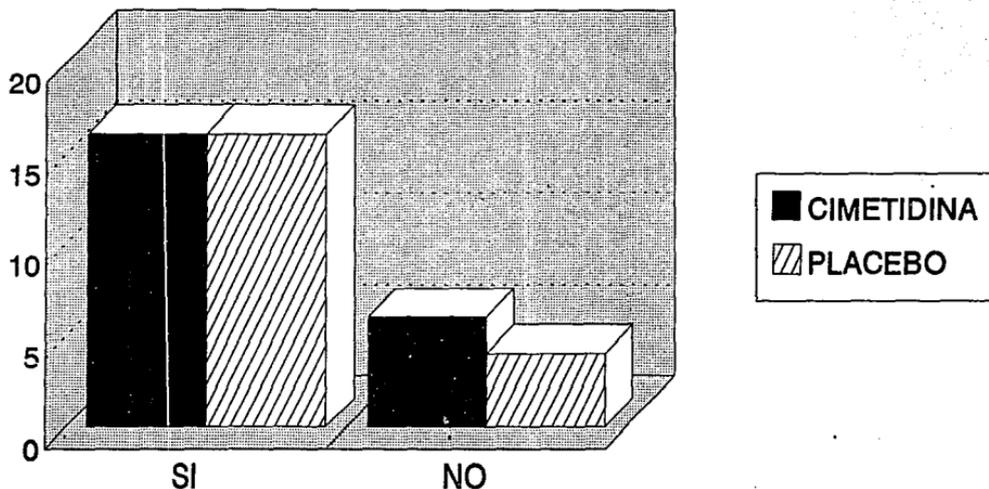
GRAFICA 5.
TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES MULTIPLES CON CIMETIDINA
ESTUDIO COMPARATIVO VS PLACEBO

RESULTADOS CIMETIDINA VS PLACEBO TIEMPO DE EVOLUCION (MESES)



GRAFICA 6.
TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES MULTIPLES CON CIMETIDINA
ESTUDIO COMPARATIVO VS PLACEBO

RESULTADOS CIMETIDINA VS PLACEBO TRATAMIENTO PREVIO.



GRAFICA 7.
TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES MULTIPLES CON CIMETIDINA
ESTUDIO COMPARATIVO VS PLACEBO

TABLA 1
RESULTADOS FINALES
CIMETIDINA (30mg/kg/día) VS PLACEBO
VERRUGAS VULGARES MULTIPLES

CIMETIDINA N=22

CURACION		MEJORIA IMPORTANTE		MEJORIA LEVE		IGUAL		PEOR		EFECTOS SECUNDARIOS	
6	27.2%	8	36.3%	2	9.1%	6	27.2%	0	0%	1	4.5%

PLACEBO N=20

CURACION		MEJORIA IMPORTANTE		MEJORIA LEVE		IGUAL		PEOR		EFECTOS SECUNDARIOS	
1	5%	2	10%	0	0%	17	85%	2	10%	0	0%

TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES MULTIPLES CON CIMETIDINA
ESTUDIO COMPARATIVO VS. PLACEBO

TABLA 2
RESULTADOS FINALES
CIMETIDINA (30mg/kg/dfa) VS PLACEBO
VERRUGAS VULGARES MULTIPLES

CIMETIDINA N= 22

MEJORIA		IGUAL		PEOR		EFECTOS SECUNDARIOS	
16	77.2%	6	27.2%	0	0%	1	4.5%

PLACEBO N= 20

MEJORIA		IGUAL		PEOR		EFECTOS SECUNDARIOS	
3	15%	17	85%	2	10%	0	0%

TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES MULTIPLES CON CIMETIDINA
ESTUDIO COMPARATIVO VS. PLACEBO

TABLA 3

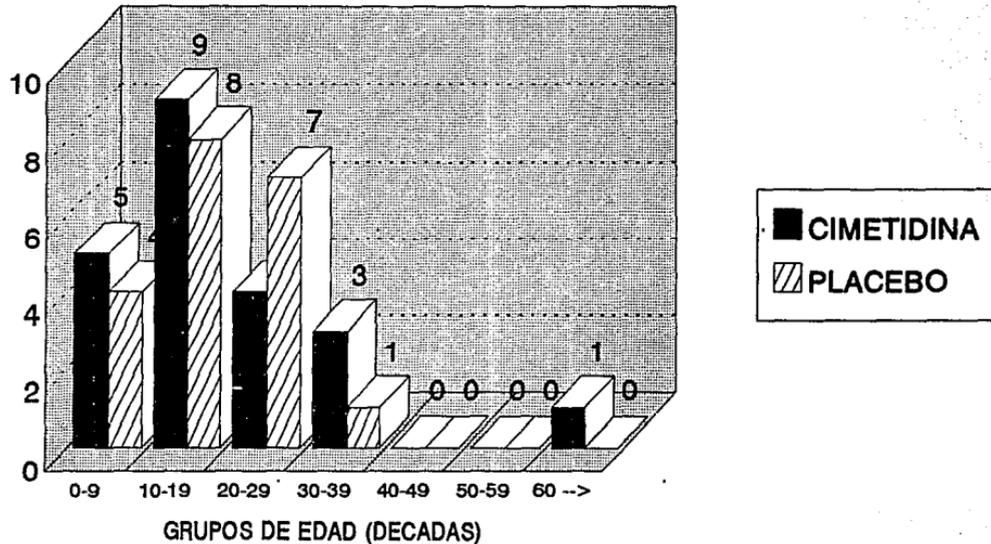
CARACTERISTICAS DE PACIENTES POR CURACION

NUMERO DE PACIENTE	MEDICAMENTO	TAMAÑO DE LESIONES	EDAD	NUMERO DE LESIONES	TIEMPO DE EVOLUCION	DOSIS μ Sg)	TOPOGRAFIA
5	CIMETIDINA	20.5-2	8	11	5 AÑOS	30.0	MANOS Y PIERNAS
10	CIMETIDINA	20.5-<0.5	38	50	6 MESES	27.9	CUELLO
36	CIMETIDINA	<0.5-<0.5	5	8	5 MESES	33.3	MANOS Y RODILLAS
42	CIMETIDINA	<0.5-2	16	10	5 MESES	30	MANOS Y PIERNAS
47	CIMETIDINA	<0.5-1	14	9	1.5 AÑOS	30.7	RODILLAS
49	CIMETIDINA	<0.5-<0.5	22	12	3.5 AÑOS	33.3	DORSO, MANOS Y RODILLAS

13	PLACEBO	<0.5-3	11	50	4 AÑOS	MANOS Y PIERNAS
----	---------	--------	----	----	--------	-----------------

**TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES MÚLTIPLES CON CIMETIDINA
ESTUDIO COMPARATIVO VS. PLACEBO**

DISTRIBUCION DE PACIENTES POR EDADES (DECADAS)



GRAFICA 8.
TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES MULTIPLES CON CIMETIDINA
ESTUDIO COMPARATIVO VS PLACEBO

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Piqué, E.; Olivares, M.; et al.: Infecciones por papilomavirus. Piel. 1993. 8. pp: 499-515.
- 2.- Bunney, M., Nolan, M., Williams, D. : An assessment of methods of treating viral warts by comparative treatment trials based on a standard design. Br. J. Dermatol. 1984. 110. pp: 667-679.
- 3.- Bunney, M. , Nolan, M. ; et al. : The treatment of resistant warts with intralesional bleomycin: controlled clinical trial. Br. J. Dermatol. 1984. 110. pp: 197-207.
- 4.- Vance, J. , Bart, B. , et al. : Intralesional recombinant alpha-2 interferon for the treatment of patients with condyloma acuminatum or verruca plantaris. Arch. Dermatol. 1986. 122. pp: 272-277.
- 5.- Schonfeld, A. , Schattner, A. , et al.: Intramuscular human interferon-beta injections in treatment of condyloma acuminata. Lancet. 1984. 1. pp: 1038-1041.
- 6.- Ferency, A. : Laser treatment of genital human papillomavirus infection in the male patients. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 1991. 18. pp.: 525-535.

- 7.- Orlow, S. ; Paller, A. : Cimetidine therapy for multiple warts in children. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993. 28. pp.: 794-6.
- 8.- Arends, M.; Wyllie, A. Bird, C. : Papillomaviruses and human cancer. *Hum. Pathol.* 21. pp.: 686-698.
- 9.- Arends, M.; Wyllie, A. Bird, C. : Papillomaviruses and human cancer. *Hum. Pathol.* 21. pp.: 686-698.
- 10.- Pfister, H. : Biology and biochemistry of papillomaviruses. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 1984. 99. pp. : 111-181.
- 11.- Crum, C.; Nuovo, G.: Biology of papilloma viruses. En: *Genital papillomaviruses and related neoplasms.* New York, Raven Press. 1991. 10-35.
- 12.- Contreras, F.; Robledo, M.; et al.: Papilomavirus y manifestaciones cutáneas. *Piel.* 1993. 8. 24-31.
- 13.- Champion, R.; Burton, J. *Textbook of Dermatology.* 5a ed. Oxford: Blakwell Scientific Publications. 1992.

- 14.- Barr, B.; McLaren, K.; et al.: Human papillomavirus infection and skin cancer in renal allograft recipients. *Lancet*. 1989. 1. pp.: 124-8.
- 15.- Rüdinger, R.; Smith, I.; et al.: Human papillomavirus infections in a group of renal transplant recipients. *Br. J. Dermatol.* 1986. 115. pp: 681-692.
- 16.- Nagington, J.; Rook, A.; et al.: Infecciones por virus y microorganismos relacionados. En: Rook. *Tratado de Dermatología*. 4a edición. Barcelona, Ed. Doyma. 1988. pp.: 737-749.
- 17.- Orth, G.; Jabloska, S.; et al.: Identification of papillomavirus in butcher s warts.
- 18.- Lever, W.; Schaumburg-Lever, G.: *Histopathology of the skin*. 7a ed. Philadelphia: JB Lippincott. 1990.
- 19.- Almeida, J.; Howatson A.; et al.: Electron microscope study of human warts: sites of virus production and nature of inclusion bodies. *J. Invest. Dermatol.* 1962. 38. pp: 337-345.
- 20.- Devillez, R.; Stevens, C.: Bowenoid papules of genitalia. A case progressing to Bowen s disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1980. 3. pp: 149-152.

- 21.- Massing, A.; Epstein, W.: Natural history of warts. Arch. Dermatol. 1963. 87. pp.: 74-8.
- 22.- Berman, A.; Winkelmann, R.: Flat warts undergoing involution. Histopathological findings. Arch. Dermatol. 1977. 113. pp.: 1219-1221.
- 23.- Iwatsuki, K. Tagami,H.; et al.: Plane warts under spontaneous regression. Immunopathologic study on cellular constituents leading to the inflammatory reaction. Arch. Dermatol. 1986. 122. pp.: 655-9.
- 24.- Berman, A.; Winkelmann R. : Involuting common warts. Clinical and histopathologic findings. J. Am. Acad. Dermatol. 1980. 3. pp.: 356-362.
- 25.- Berman, A.; Domnitz, J.; et al. : Plantar warts recently turned back. Clinical and histopathologic findings. Arch. Dermatol. 1982. 118. pp: 47-51.
- 26.- Rogozinski, T.; Jablonska, S.; et al.: Role of cell-mediated immunity in spontaneous regression of plane warts. Int. J. Dermatol. 1988. 27. pp.: 322-5.
- 27.- Pyrhönen, S.; Johansson, E.: Regression of warts. An immunological study. Lancet. 1975. 1. pp.: 592-5.

- 28.- Galloway, D.; Jenison, S.: Characterization of the humoral response to human papillomaviruses. *Mol. Biol. Med.* 1990. 7. pp: 59-72.
- 29.- Lowy, D.; Ju, W.: Pathophysiology of cutaneous viral infection: papillomaviruses. En: Soter, N.; Baden H. *Pathophysiology of dermatologic diseases.* Nueva York. McGraw-Hill Inc. 1991. pp.: 441-52.
- 30.- Boyle, J. Dick D.; et al.: Treatment of extensive virus warts with etretinate (Tigason) in a patient with sarcoidosis. *Clin. Exp. Dermatol.* 1983. 8. pp: 33-6.
- 31.- Moncada, B. Rodríguez, M.: Levamisole therapy for multiple warts. *Br. J. Dermatol.* 1979. 101. pp.: 327-330.
- 32.- Krebs, H-B.: Treatment of genital condyloma with topical fluorouracil. En: Goldfarb, M.; Reid, R.: *Human papillomavirus infection.* *Dermatologic Clinics.* 1991. pp: 333-41.
- 33.- Goodman. y Gilman. *Bases terapéuticas de la farmacología.* 7a edición. Ed. Panamericana. 1986.
- 34.- Jorizzo, J.; Sams, E.; et al.: Cimetidine as an inmunomodulator: chronic mucocutaneous candidiasis as a model. *Ann. Intern. Med.* 1980. 92. pp: 192-5.

- 35.- White, W.; Ballou, M.: Modulation of suppressor-cell activity by cimetidine in patients with common variable hypogammaglobulinemia. *N. Engl. J. Med.* 1985. 312. pp: 198-202.
- 36.- Simon, G., Miller, H.; Scott, S.: Cimetidine in the treatment of hyperimmunoglobulinemia E with impaired chemotaxis. *J. Infect. Dis.* 1983. 147. pp.: 1121-2.
- 37.- Mavligit, G.; Talpaz, M.: Cimetidine in herpes zoster. *N. Engl. J. Med.* 1984. 310. pp: 318-9.
- 38.- Bicks, R.; Rosenberg, E.: Reversal anergy in Crohn s disease by cimetidine. *Lancet.* 1980. 1. pp.: 552-3.
- 39.- Griswold, E.; Alessi, S.; et al.: Inhibition of T suppressor cell expresion by hystamine type 2(H2)receptor antagonists. *J. Immunol.* 1984. 132. pp.: 3054-7.
- 40.- Hast, R.; Bernell, P.; Hansson, M.: Cimetidine as an immune response modifier. *Med. Oncol. Tumor. Pharmacother.* 1989. 6. pp.: 111-3.
- 41.- Brockmeyer, N.; Kreuzfelder, E.; et al.: The inmodulatory potency of cimetidine in healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1989. 27. pp.: 458-62.

- 42.- Tagami, H.; Aiba, S.; et al: Regression of flat warts and common warts. Clin. Dermatol. 1985. 3. pp.: 170-8.
- 43.- Choi, Y.; Hann, B.; Park, Y.: The effect of cimetidine on verruca plana juvenilis: Clinical trials in six patients. J. Dermatol. 1993. 20. pp.: 497-500.
- 44.- Lambert, J. Mobassaleh, M.; et al.: Efficacy of cimetidine for gastric acid suppression in pediatric patients. J. Pediatric. 1992. 120. pp: 474-8.