

COMUNICACIÓN

## Empleo del Sulfato de Vincristina, Vía Subcutánea, para el Control del Tumor Venéreo Transmisible Canino: Estudio Retrospectivo de Siete Casos en Camagüey, Cuba

### USE OF VINCRISTINE SULPHATE, SUBCUTANEOUSLY, FOR THE CONTROL OF CANINE TRANSMISSIBLE VENEREAL TUMOUR: A RETROSPECTIVE STUDY OF SEVEN CASES IN CAMAGÜEY, CUBA

Iván Peña G.<sup>1,3</sup>, Florangel Vidal F.<sup>1</sup>, Arnaldo del Toro R.<sup>2</sup>, Aliesky Hernández R.<sup>1</sup>

#### RESUMEN

Este estudio retrospectivo tuvo como objetivo demostrar el uso del sulfato de vincristina, vía subcutánea, para el control del tumor venéreo transmisible canino (TVT) de ubicación genital y extragenital, mediante la revisión de siete casos atendidos entre 2000 a 2016 con signos clínicos compatibles con TVT. El diagnóstico clínico del TVT se orientó por la morfología macroscópica y la localización, así como por los signos de esta patología. La quimioterapia con sulfato de vincristina en dosis de 0.025 mg/kg por 3 a 6 semanas, fue efectiva en todos los casos, observándose remisión de los signos clínicos.

**Palabras clave:** canino; tumor venéreo transmisible; vincristina

#### ABSTRACT

The aim of this retrospective study was to show the use of vincristine sulfate via subcutaneous in the control of genital and extragenital Canine Transmissible Venereal Tumour (TVT), by reviewing seven cases treated between 2000 and 2016 with clinical signs compatible with TVT. The clinical diagnosis of TVT was based on the macroscopic morphology and location of tumours and the signs of this pathology. Chemotherapy with vincristine sulfate at doses of 0.025 mg/kg for 3 to 6 weeks was effective in all cases, with remission of clinical signs.

**Key words:** canine; transmissible venereal tumour; vincristine

<sup>1</sup> Universidad de Camagüey Ignacio Agramonte Loynaz, Cuba

<sup>2</sup> Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Técnica de Manabí, Ecuador

<sup>3</sup> E-mail: [ivan.pena@reduc.edu.cu](mailto:ivan.pena@reduc.edu.cu)

Recibido: 17 de noviembre de 2016

Aceptado para publicación: 24 de abril de 2017

## INTRODUCCIÓN

El tumor venéreo transmisible canino (TVT) es una neoplasia benigna con baja tasa de metástasis, y transmisible sexualmente por células exfoliadas intactas. La implantación tumoral requiere una mucosa genital receptora previamente lesionada, como ocurre en el coito (Park *et al.*, 2006; Spugnini *et al.*, 2008), constituyendo un aloinjerto natural de células neoplásicas exfoliadas (Ortega-Pacheco *et al.*, 2003).

El TVT está ampliamente distribuido a nivel mundial, predominando en los países tropicales donde los perros callejeros tienen un rol importante en la diseminación (Ortega-Pacheco *et al.*, 2003). Los animales más afectados son aquellos que tienen un mayor tiempo de exposición al contagio por contacto con animales vagabundos sin control (Ortega-Pacheco *et al.*, 2003; Mello *et al.*, 2005). Tiene una incidencia de 6 a 30 casos por cada 100 000 perros. Su desarrollo es local y la tasa de metástasis es de 1 a 6% (Strakova y Murchison, 2014). El TVT es una anomalía adquirida después de la madurez sexual del canino, frecuente en perros con libertad de vagabundear en las calles donde los hace vulnerables al contagio de la enfermedad (Ramírez *et al.*, 2015).

La localización más frecuente en machos es desde la parte caudal del pene hasta el bulbo del glande, y en hembras se presenta en la conjunción de la vagina y el vestíbulo; donde los signos asociados con el tumor pueden ser confundidos con el celo o con afecciones urinarias como cistitis, uretritis y prostatitis en machos (Mello *et al.*, 2005). Según (Mukaratirwa y Gruys, 2003), el TVT se suele asociar al tracto genital (vagina y pene), pero en realidad, su desarrollo es el resultado del trasplante de células tumorales en un sitio susceptible, de preferencia en superficies mucosas con abrasiones, mucosa nasal, bucal, conjuntiva y región anal, aunque también se puede desarrollar en una herida cutánea. Por este motivo, según su localización, se le clasifica en genital y extragenital.

No se ha hallado una clara predisposición sexual (Rogers, 1997; Scott *et al.*, 2002), aunque hay reportes que demuestran diferencia a favor de las hembras (Clavo, 1995; Sousa *et al.*, 2000). Tampoco se ha encontrado una predisposición racial (Rogers, 1997; Scott *et al.*, 2002).

Si bien se ha determinado que la inmunidad juega un rol importante en el control de la enfermedad (Pérez *et al.*, 1998), se debe emplear la quimioterapia como medida de control. Diversos reportes señalan a la monoquimioterapia con sulfato de vincristina como el tratamiento más efectivo (González *et al.*, 2000; Mello *et al.*, 2005; Nak *et al.*, 2005; Scarpelli *et al.*, 2008).

El presente reporte muestra los resultados del seguimiento médico de siete casos con historia o signos clínicos compatibles con TVT de ubicación genital y extragenital, tratados con sulfato de vincristina, vía subcutánea (SC).

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Animales y Tratamiento

Se realizó el seguimiento médico a siete pacientes caninos de diferentes propietarios procedentes de los barrios del municipio Camagüey, Cuba, que fueron atendidos en el periodo 2000-2016, con signos clínicos compatibles con TVT de ubicación extragenital y genital. La investigación fue llevada a cabo bajo las condiciones de Cuba, no realizándose exámenes complementarios debido a limitaciones materiales y obsolescencia tecnológica. El diagnóstico clínico del TVT se orientó por la morfología macroscópica y la localización, así como por los síntomas y signos de esta patología.

Los pacientes recibieron 0.025 mg/kg de sulfato de vincristina de patente (Korea United Pharm Inc), por vía subcutánea, en forma semanal, hasta que clínicamente se dejó de apreciar el TVT (Scarpelli *et al.*, 2008).

Una semana previa al tratamiento con vincristina se aplicó Hebevital o factor de transferencia, según disponibilidad de estos medicamentos, más dos dosis de vitaminas del complejo B en dosis de 0.5 a 1.0 ml en los casos 1, 2 y 3. Aquellos que presentaron síntomas de irritación gastroentérica fueron tratados con cimetidina 0.06 ml/kg y gravinol 0.12 ml/kg y vitaminas del complejo B en las dosis y frecuencia señaladas.

El factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) es un medicamento que pertenece a un grupo de proteínas hematopoyéticas. Se obtiene por vía recombinante en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba desde el año 2000 y es comercializado como Hebevital.

### **Evaluación de los Pacientes**

#### *Caso 1:*

Roco. Dálmata macho de 5 años y 24 kg, del reparto Versailles, con signos clínicos de inflamación inguinal y secreción sanguínea a nivel del prepucio. La propietaria refirió que el paciente había tenido contacto sexual con una perra de igual raza, que presentaba al momento de la consulta sangrado vaginal prolongado. El paciente no había pasado por procedimientos quirúrgicos ni tratamientos farmacológicos. Se trató con sulfato de vincristina en octubre de 2015.

#### *Caso 2:*

Tito. Perro mestizo macho de 13 años y 13 kg, del reparto Garrido, con historia de epistaxis copiosa del orificio nasal derecho por más de dos meses. El paciente recibió tratamiento a base de anticoagulantes con mejora inicial. La dueña refirió en la entrevista que la mascota fue tratada a los tres años con Vincristina debido a TVT. Se procedió a tratar con sulfato de vincristina, fac-

tor de transferencia más vitaminas del complejo B en julio de 2016.

#### *Caso 3:*

Toby. Perro mestizo de 3 años y 14 kg, del reparto Las Mercedes. El dueño refirió que había presenciado contacto con una perra vagabunda con características clínicas externas de una tumoración sangrante, y que a los 10-15 días su mascota comenzó con descarga sanguinolenta en el orificio nasal izquierdo y estornudos frecuentes. A la exploración clínica se observó la presencia de inflamación de la cavidad nasal izquierda y linfadenomegalia submandibular. Se consideró la posibilidad de Ehrlichiosis, pero los signos clínicos eran compatibles con TVT de ubicación extragenital. Se procedió a tratar con sulfato de vincristina, Hebevital, factor de transferencia más vitaminas del complejo B en septiembre de 2016.

#### *Caso 4:*

Niña. Perra mestiza de 5 años y 12 kg, del reparto El Retiro. El dueño refirió la presencia de un sangrado a través de la vulva como si estuviera en celo, lo cual comenzó posterior a un contacto sexual no controlado. A la exploración clínica se detectó la presencia de una masa sangrante, que exponía los labios bulbares, no encontrándose otro síntoma en el animal. Se procedió a tratar con sulfato de vincristina cada siete días en marzo de 2000.

#### *Caso 5:*

Atrevido. Perro mestizo de 12 años y 12 kg, del reparto Garrido. El paciente presentó hemorragia en el pene, en forma de goteo continuo. A la exploración clínica se encontraron masas friables en la base del pene, con irritación y dolor. Ante esto, el dueño indicó que el sangrado se presentó posterior a la monta de una perra en celo. Se procedió a tratar con sulfato de vincristina cada siete días en agosto de 2000.

*Caso 6:*

Sacha. Perra Chow Chow, de 5 años y 6 kg, del reparto Torre Blanca. La perra asistió a consulta porque su dueño detectó la presencia de una masa anormal visible en la vulva, al mes de haber destetado sus crías. A la exploración solo se encontró en el vestíbulo de la vulva una masa friable y sangrante con zonas de inflamación. No se encontraron signos adicionales. Se procedió a tratar con sulfato de vincristina cada siete días en octubre 2016.

*Caso 7:*

Laika. Perra pastora de 6 años y 25 kg, del reparto El Retiro. La macota fue montada por un perro mestizo que se infiltró en el patio donde estaba la perra en celo. A la exploración clínica se observaron verrugas con aspecto sangrante en la vulva. Se procedió a tratar con sulfato de vincristina cada siete días por cuatro semanas en septiembre de 2008.

## RESULTADOS

Los siete perros fueron atendidos en consulta a petición de sus dueños, refiriendo contacto con perros callejeros en mayor o menor frecuencia. La edad promedio fue de siete años (3 a 13) y el peso promedio de 16.6 kg (12 a 25 kg).

El signo clínico prevalente en los casos de TVT nasal fue la epistaxis unilateral intermitente, excepto en el caso de Tito, el cual presentó cuadros hemorrágicos intensos, tratado inicialmente por una Ehrlichiosis, y que llegaron a desaparecer luego del tratamiento con el citostático. Por otro lado, Roco presentó anorexia como efecto colateral a la terapia, pero fue superada.

En el tercer caso, la terapia solo fue necesaria en tres ocasiones, observándose una pronta remisión de los síntomas. El pa-

ciente solo requirió un tratamiento antiparasitario posterior. El paciente del sexto caso presentó signos gastroentéricos en la segunda semana, y disminución del apetito, que fueron tratados. El tratamiento con sulfato de vincristina se extendió hasta la sexta dosis.

En todos los casos, a partir de la segunda semana del tratamiento comenzó a mostrarse regresión de los signos clínicos. En los casos en cavidad nasal, desaparición de la epistaxis y los casos genitales, disminución de la inflamación con desaparición de las secreciones genitales, presentándose una mejoría del estado general de los pacientes.

La quimioterapia semanal con sulfato de vincristina se mantuvo, por vía subcutánea, hasta la remisión de los signos clínicos, lo cual sucedió en promedio entre la cuarta y sexta semana. No se presentó inflamación, irritación u otra manifestación en la zona de aplicación del medicamento.

## DISCUSIÓN

El sulfato de vincristina es un antineoplásico, alcaloide derivado de la planta herbácea vinca (*Catharanthus roseus*), usado en la terapéutica para diversos tumores en perros y gatos (principalmente neoplasias linfoides y hematopoyéticas), pero también se le emplea para tratar la trombocitopenia inmunomediada (Plumb, 2010).

Este antineoplásico se administra por vía IV, ya que la absorción a través del tracto gastrointestinal es impredecible. Después de ser inyectada se distribuye rápidamente hacia los tejidos, donde en el humano el 75% de la droga se une a las proteínas tisulares sin ingresar en cantidades apreciables en el sistema nervioso central. La vida media de eliminación en los caninos es bifásica, con una vida media alfa de 13 minutos y una vida media beta de 75 minutos. Resulta interesan-

te destacar, que este medicamento ha sido aprobado solo para medicina humana y por la vía endovenosa (Plumb, 2010). Por otro lado, resulta interesante destacar que los animales tienen reacciones bioquímicas, acciones fisiológicas y repuestas farmacológicas similares a los de los seres humanos, aunque existen algunas variaciones (Serrano, 1996). El rango de especies en el cual se utilizan y se estudian los medicamentos diferencia la farmacología veterinaria de la humana (Ruiz, 2001).

La vincristina tiene un efecto mielosupresor leve (Plumb, 2006) y efectos secundarios como anorexia, vómito, diarrea y neutropenia (Tomiyasu *et al.*, 2011); sin embargo, solo se evidenció anorexia en un caso, aunque de corta duración.

Los resultados del presente estudio concuerdan con estudios reportados por (González *et al.*, 2000; Papazoglou *et al.*, 2001, citado por Grandez *et al.*, 2011), quienes reportan que los caninos mestizos, las razas grandes, los machos sexualmente activos y los perros callejeros son los más afectados. El presente estudio coincide con los resultados de Gómez (2006), quien utiliza la vincristina por vía subcutánea en tratamiento de TVT como alternativa de tratamiento en los casos donde no se pueda aplicar la vía endovenosa. El medicamento empleado y los efectos derivados por su uso, y la alta tasa de remisión a la quimioterapia se comportaron dentro de los reportados en la literatura (De la Cruz *et al.*, 2015).

El uso de la vincristina por vía subcutánea en el presente estudio, se inicia al tratar un animal agresivo, donde se dificultaba la aplicación endovenosa. En ese caso se observó una regresión tumoral favorable. De La Torre *et al.* (2002) sugieren aplicar esta terapia alternativa en pacientes indóciles, cardiopatas, geriátricos, casos atendidos a domicilio, cuando los dueños no pueden cubrir los costos del tratamiento, en pacientes con conocida intolerancia al medicamento en aplicación endovenosa, y en pacientes con

flebitis traumática a causa de sucesivas canalizaciones.

La vía de aplicación subcutánea, para el sulfato de vincristina en el tratamiento del TVT, ha sido implementada en México (Gómez-Cancino 2006, citado por Carmenza *et al.*, 2012), quien reporta resultados satisfactorios en cuanto a la eficacia del tratamiento, así como escasa reacción inflamatoria producida en el sitio de inyección del antineoplásico. Por otro lado, Carmenza *et al.* (2012) indica la ausencia de diferencias significativas en la eficiencia del tratamiento del TVT entre la vía subcutánea y la vía endovenosa. En forma similar, Silva *et al.* (2015) han empleado quimioterapéuticos vía subcutánea para controlar tumoraciones en perros, con buenos resultados, sugiriendo variar la zona de inoculación del medicamento en cada aplicación.

Es importante resaltar que para evitar los efectos de mielosupresión y eventos autolimitantes, se aplicó terapia con medicamentos como el Hebevital, que es un factor estimulador de colonias de granulocitos y estimulador de colonias hematopoyéticas (Pérez *et al.*, 2014).

## CONCLUSIONES

La quimioterapia con sulfato de vincristina, vía subcutánea, fue efectiva en el tratamiento y remisión de la neoplasia.

## LITERATURA CITADA

1. **Carmenza J, Benavides-Melo, Luz A, Delgado-Arellano, Mideros C. 2012.** Valoración de la involución neoplásica del tumor venéreo transmisible, aplicando vincristina por vía subcutánea e intravenosa. *Investig Pecu* 1(2): 74-83.
2. **Clavo F. 1995.** Neoplasias de los órganos genitales de la perra. Estudio estadístico años 1973-1994. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Univ Nacional Mayor de San Marcos. 43 p.

3. **De la Cruz S, Quijano-Hernández I, Del Ángel-Caraza J, Martínez J, Victoria-Mora J, Barbosa M 2015.** Respuesta del tumor venéreo transmisible canino a presentaciones de vincristina de patente y genérica. *Rev Inv Vet Perú* 26: 587-595. doi: 10.15381/rivep.v26i4.-11212
4. **De la Torre S, Lombino M, Romero E. 2002.** Terapia alternativa para el tratamiento del tumor venéreo transmisible o tumor de sticker: Vincristina subcutánea una alternativa efectiva sencilla y segura. *REDVET* 19(3) [Internet]. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n19161202.html>
5. **Gómez C. 2006.** Uso de la vincristina subcutánea em tratamiento de TVT. *REDVET* 7(4). [Internet]. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n040406/040608.pdf>
6. **Gonzalez C, Griffey S, Naydan D, Flores E, Cepeda G, Cattaneo G, Madewell B. 2000.** Canine transmissible venereal tumor: a morphological and immunohistochemical study of 11 tumors in growth phase and during regression after chemotherapy. *J Comp Pathol* 122: 241-248. doi: 10.1053/jcpa.1999.0366
7. **Grandez R, de Priego C M, Yi P, Torres L. 2011.** Tumor venéreo transmisible canino extragenital: estudio retrospectivo de 11 casos. *Rev Inv Vet Perú* 22: 342-350. doi: 10.15381/rivep.v22i4.334
8. **Mello MI, Ferreira de Souza F, Gobello C. 2005.** The canine transmissible venereal tumor: etiology, pathology, diagnosis and treatment. In: Concannon PW, England G, Verstegen III J, Linde-Forsberg C (eds). *Recent advances in small animal reproduction*. International Veterinary Information Service, Ithaca NY.
9. **Mukaratirwa S, Gruys E. 2003.** Canine transmissible venereal tumor: cytogenetic origin, immunophenotype and immuno-biology. A review. *Vet Q* 25: 3: 101-111. doi: 10.1080/01652176.2003.-9695151
10. **Nak D, Nak Y, Cangul T, Tuna B. 2005.** A clinico-pathological study on the effect of vincristine on transmissible venereal tumor in dogs. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 52: 366-370. doi: 10.1111/j.1439-0442.2005.00743.x
11. **Ortega-Pacheco A, Acevedo-Arcique M, Sauri-Arceo C, Bolio-González M, Gutiérrez-Blanco E. 2003.** Prevalencia de tumor venéreo transmisible en perros callejeros de la ciudad de Mérida, Yucatán, México. *Rev Biomed* 14: 83-87.
12. **Park MS, Kim Y, Kang MS, Oh SY, Cho DY, Shin NS, Kim DY. 2006.** Disseminated transmissible venereal tumor in a dog. *J Vet Diag Invest* 18: 130-133. doi: 10.1177/104063870601800123
13. **Pérez J, Day MJ, Mozos E. 1998.** Immunohistochemical study of the local inflammatory infiltrate in spontaneous canine transmissible venereal tumour at different stages of growth. *Vet Immunol Immunopatol* 64: 133-147. doi: 10.1016/S0165-2427(98)00131-7
14. **Pérez N, Cruz Y, Moya G, Costa L, Betancourt L, Besada V, Ferrero J, López JL. 2014.** Caracterización estructural del factor estimulador de colonias de los granulocitos, Hebervital. *VacciMonitor* 23(1): 3-10.
15. **Plumb D. 2006.** Manual de farmacología veterinaria. 5ª ed. Buenos Aires: Inter-Médica. 1256 p.
16. **Plumb D. 2010.** Manual de farmacología veterinaria. 6ª ed. Buenos Aires: Inter-Médica. 1239 p.
17. **Ramírez FT, Sotto LG, Manjarres NR, Artunduaga LJ, García R. 2015.** Reporte de caso: tumor venéreo transmisible en perro mestizo. *REDVET* 16(1). [Internet]. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n010115/011506.pdf>
18. **Rogers KS. 1997.** Transmissible venereal tumour. *Comp Cont Educ Pract Vet* 19: 1036-1045.
19. **Ruiz JD. 2001.** Factores fisiológicos que modifican la acción de los fármacos en medicina veterinaria. *Rev Col Cienc Pec* Vol. 14: 36-48.

20. **Scarpelli K, Valladão M, Metze K. 2008.** Predictive factors for the regression of canine transmissible venereal tumor during vincristine therapy. *Vet J* 183: 362-363. doi: 10.1016/j.tvjl.2008.11.009
21. **Scott WD, Miller HW, Griffin EC. 2002.** Muller & Kirk. Dermatología en pequeños animales. 6ª ed. Buenos Aires: Inter-Médica. 1572 p.
22. **Serrano V. 1996.** Reacciones adversas a los medicamentos. Puntos de vista farmacológicos. *Bol Cient Kyron* 1: 5-14.
23. **Silva D, Franciosi A, Pezzini P, Guérios S. 2015.** Subcutaneous administration of paclitaxel in dogs with cancer: a preliminary study. *Can Vet J* 56: 823-830.
24. **Sousa J, Saito V, Nardi A, Rodaski S, Guérios S, Bacila M. 2000.** Características e incidência do tumor venéreo transmissível (TVT) em cães e eficiência da quimioterapia e outros tratamentos. *Arch Vet Sci* 5: 41-48.
25. **Spugnini EP, Dotsinsky I, Mudrov N, Citro G, Davino A, Baldi A. 2008.** Biphasic pulses enhance bleomycin efficacy in a spontaneous canine genital tumour model of chemoresistance: sticker sarcoma. *J Exp Clin Cancer Res* 27: 58. doi: 10.1186/1756-9966-27-58
26. **Strakova A, Murchison E. 2014.** The changing global distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumour. *BMC Vet Res* 10: 168. doi:10.1186/s12917-014-0168-9
27. **Tomiyasu H, Takahashi M, Fujino Y, Ohno K, Tsujimoto H. 2011.** Gastrointestinal and hematologic adverse events after administration of vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin in dogs with lymphoma that underwent a combination multidrug chemotherapy protocol. *J Vet Med Sci* 72: 1391-1397. doi: 10.1292/jvms.10-0176