



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
C U A U T I T L A N**



**ANTINEOPLASICOS MAS UTILIZADOS EN LA CLINICA  
CANINA Y FELINA (RECOPIACION BIBLIOGRAFICA)**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**MEDICO VETERINARIO ZOTECNISTA**

**P R E S E N T A :**

**EDGAR ALEJANDRO CERVANTES CAMARILLO**

**A S E S O R A :**

**M.V.Z. CONCEPCION OSWELIA SERNA HUESCA**

**CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.**

**1995**

**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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES-CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE  
EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:  
"Antineoplásicos más utilizados en la clínica canina y felina (revisión bibliográfica)"

que presenta el pasante: Edgar Alejandro Cervantes Camarillo  
con número de cuenta: 8604948-7 para obtener el TITULO de:  
Médico Veterinario Zootecnista .

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
Cuautitlan Izcalli, Edo. de Méx., a 26 de Mayo de 1995

PRESIDENTE	<u>M.V.Z. Fernando Viniegra Rodríguez</u>	
VOCAL	<u>M.V.Z. Víctor Pérez Valencia</u>	
SECRETARIO	<u>M.V.Z. Osvelia Serna Huesca</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>M.V.Z. Lucía García Camacho</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>M.V.Z. Enrique Flores Gasca</u>	

## DEDICATORIAS

A mis padres, Felipe Cervantes y Alicia Camarillo, quienes me han brindado todo su amor, cariño y comprensión, que han sido ejemplos de responsabilidad y dedicación por el trabajo y son motivos de orgullo para mí. Gracias por darme los principios que dirigen mi existencia, y por hacer posible una de mis grandes metas, mi profesión.

A mis hermanos, Oscar y Lupita, que siempre han estado a mi lado para compartir alegrías, tristezas, triunfos y fracasos. Porque logremos nuestras más altas metas.

A mi novia, P.M.V.Z. Alejandra Hernández, quién de manera muy especial siempre estuvo a mi lado en la realización de esta tesis y me brindó todo su apoyo incondicionalmente. Gracias por ser parte de mí, y ser un estímulo para la culminación de esta meta.

A mis familiares y parientes, quienes siempre se mantuvieron al tanto de mi educación, y de los que siempre recibí su impulso y deseos de superación.

## AGRADECIMIENTOS

A mi asesora, M.V.Z. Oswelia Serna Huesa, por ayudarme desde el inicio en el desarrollo de éste trabajo.

A mi H. Jurado, quienes aportaron a mi trabajo una serie de conocimientos que permitieron mejorarlo. Con respeto y admiración.

A mi novia, P.M.V.Z. Alejandra Hernández, quién me ayudó en la búsqueda de información y captura de datos.

Gracias a la Familia Camarillo Sanjuanero por permitirme hacer uso de su computadora, y por la confianza depositada en mi persona.

A mis maestros que contribuyeron a mi desarrollo y formación académica, y de los cuales estaré eternamente agradecido.

A mi Facultad, que tanto quiero, y me albergó en sus aulas durante toda mi carrera.

## INDICE

RESUMEN .....	1
INTRODUCCION .....	4
OBJETIVO .....	8
METODOLOGIA .....	9
DEFINICION .....	10
PRINCIPIOS DE LA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLASICA ....	11
BASE BIOLÓGICA DE LA QUIMIOTERAPIA .....	14
NORMAS DE LA QUIMIOTERAPIA .....	21
DOSIFICACION DE LOS FARMACOS .....	22
MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN LA QUIMIOTERAPIA ....	24
Agentes alquilantes .....	24
Antimetabólicos .....	32
Inhibidores mitóticos .....	38
Antibióticos antitumorales .....	41
Agentes hormonales .....	51
Agentes misceláneos .....	53
RESISTENCIA .....	60
QUIMIOTERAPIA DE COMBINACION .....	63
APENDICE 1 .....	65
APENDICE 2 .....	67
CONCLUSIONES .....	69
LITERATURA CITADA .....	70

## RESUMEN

Las drogas antineoplásicas, en las últimas décadas, se han incrementado en variedad y número, pudiendo ser utilizados sólo, en combinación o adjuntas con otra modalidad de terapia antitumoral. Por estos y otros factores su importancia ha aumentado, y su utilización es de elección para ciertos padecimientos neoplásicos. El principal propósito de la quimioterapia en la práctica clínica es la de proporcionar mejoría a los pacientes con extensión en la calidad de vida(26, 67).

Un conocimiento de los principios básicos de la quimioterapia antineoplásica puede ayudar a facilitar la base para un prudente y eficaz tratamiento, una supervivencia prolongada, determinar la respuesta al tratamiento y poder emitir un pronóstico(33, 59).

Uno de estos principios es el que constituye el conocimiento del ciclo celular. El ciclo celular es un proceso que experimentan las células dividido en una serie de fases que abarcan de una mitosis hasta la siguiente(2, 33). Las fases son las siguientes:

- G0. Periodo de reposo.
- G1. Periodo intermitótico (síntesis de ARN y proteínas).
- S. Periodo de síntesis de ADN.
- G2. Periodo premitótico (síntesis de ARN y proteínas).
- M. Mitosis(2, 7, 10, 24, 26, 33, 34).

Un entendimiento del ciclo celular es esencial para comprender los diferentes mecanismos de acción y efectividad de las drogas antineoplásicas, sean utilizadas de manera aislada o en combinación. Las drogas antineoplásicas pueden ser clasificadas según su efecto en el ciclo celular en:

- a) Ciclo celular fase no específico: Provocan la muerte de las células sin importar la fase del ciclo en que se encuentren, pero para que ejerzan la citotoxicidad las células deberán hallarse en división o reparación, p.e., agentes alquilantes.
- b) Ciclo celular fase específico: Matan selectivamente a las células neoplásicas durante una fase determinada del ciclo. Ejemplos de éstos son los antimetabolitos y los alcaloides de la Vinca.
- c) Ciclo celular no específico o no selectivos: Matan a las células neoplásicas sin importar si éstas se encuentran en división o en reposo, p.e., las nitrosureas(2, 10, 20, 26, 33, 34).

Esta clasificación también puede ayudar a predecir la toxicidad de éstos agentes en el tejido normal(32). Pero son más comúnmente clasificados por sus efectos bioquímicos, dividiéndose en 6 categorías:

1. Agentes alquilantes. Los agentes alquilantes actúan por sustitución de un grupo alquil por un hidrógeno en los ácidos nucleicos y otros componentes orgánicos(67), produciendo roturas por entrecruzamiento en la molécula de ADN. A excepción de la dacarbazina y las nitrosureas, la resistencia a un agente alquilante implica la resistencia a los otros(7, 26, 33, 49, 59).
2. Antimetabolitos. Los antimetabolitos interfieren con la síntesis de ácidos nucleicos normales, por competencia con purinas y pirimidinas, y sus precursores en las vías metabólicas(67) e inhibiendo las reacciones enzimáticas normales(33). Son considerados ciclo celular fase específicos (fase S)(2, 20, 26).
3. Antibióticos antitumorales. Los antibióticos antitumorales se unen con el ADN formando complejos e inhibiendo la síntesis proteica de una célula normal por interferencia con la síntesis de ADN y ARN(33, 67). Son productos naturales derivados del *Streptomyces*. Son ciclo celular no específicos(2, 7, 20, 59).

4. **Inhibidores mitóticos.** Los inhibidores mitóticos son extraídos de plantas, y son considerados ciclo celular fase específicos, actuando primariamente durante la fase de mitosis. En este grupo se encuentran los alcaloides de la Vinca y el Etopósido(2, 7, 33, 34).
  
5. **Agentes hormonales.** Los agentes hormonales se cree que interfieren con los receptores celulares que estimulan el crecimiento(33). No son drogas citotóxicas, a diferencia de las otras. Su espectro está limitado a sus órganos blanco(2, 7). Son ciclo celular no específicos(26, 63).
  
6. **Agentes misceláneos.** Los agentes misceláneos son drogas que no encuentran lugar en las categorías anteriores por tener diferentes acciones y a otros niveles bioquímicos. Son drogas que presentan una excelente actividad antitumoral, e incluyen: Asparaginasa, Cisplatino, Mitotane e Hidroxiúrea.

Los principales problemas que limitan la dosificación de las drogas antineoplásicas son la toxicidad y resistencia. Como no son específicas hacia las células tumorales, pueden afectar también a los tejidos corporales que tienen una rápida división (medula ósea, tracto gastrointestinal, epidermis y gametocitos)(2, 23, 59). Una opción para contrarrestar estos efectos consiste en el empleo varias drogas incluidas en un protocolo (Quimioterapia de combinación).

La quimioterapia de combinación se deberá aplicar teniendo en cuenta los siguientes principios básicos:

- Utilizar drogas que sean eficaces como agentes únicos.
- Emplear drogas con diferentes mecanismos de acción, esto con el fin de evitar la resistencia por las células neoplásicas.
- Emplear drogas con diferentes toxicidades para que se puedan administrar a dosis completas.
- Emplear programas de tratamiento intermitentes, y permitiendo de ésta manera la recuperación de las células normales(2, 59, 63).

## INTRODUCCION

El manejo de la enfermedad neoplásica localizada por intervención quirúrgica o irradiación ha alcanzado un alto nivel de sofisticación y efectividad, pero las neoplasias no siempre son curadas por estas formas localizadas de tratamiento. La continua búsqueda de modalidades de tratamiento más efectivas y menos mutilantes, que sean administradas sistémicamente y sean capaces de erradicar las células tumorales de todo el organismo, ha llevado al desarrollo de la quimioterapia antineoplásica(63).

La quimioterapia antineoplásica es realmente una técnica antigua. En los días de los antiguos griegos, los hombres habían tratado los tumores por aplicación directa de mezclas conteniendo caústicos, ácidos, alcaloides como la belladona, metales y sus sales, y compuestos de cobre, mercurio, antimonio, plomo, zinc y arsénico(63).

El empleo moderno de la quimioterapia data de los años 40's en la medicina humana y veterinaria. En las pasadas cuatro décadas, se han introducido numerosos agentes, y más de 50 (incluyendo hormonas) se han considerado útiles en la medicina humana. El número de agentes empleados en la medicina veterinaria es menor(59), pero la continua experimentación ha aumentado el número de éstos. Gregory K. Ogilvie y colaboradores de la Universidad Estatal de Colorado, en 1991 determinaron la eficacia del Mitoxantrone contra varios neoplasmas caninos. Esta droga relativamente nueva, relacionada con la Doxorubicina, resultó tener un porcentaje de remisión parcial o completa de un 23% en 126 perros. Estos mismos sujetos de estudio sirvieron, al mismo tiempo, para determinar la toxicidad asociada con la administración del Mitoxantrone. En 1993, Ogilvie y colaboradores, determinaron la eficacia y toxicidad de la misma droga administrándosela a gatos. En este estudio se obtuvo un porcentaje de remisión de un 18.4% en 76 gatos.

La comunidad científica moderna tiene conocimientos de los potenciales de la quimioterapia antineoplásica desde 1941 con la observación de que las hormonas podían causar regresión de las neoplasias de la próstata hormonalmente dependientes. Este fue el primer reconocimiento clínico de que las neoplasias pueden ser manejadas por otra modalidad que no sea la cirugía o las radiaciones. En 1944 una droga no hormonal, la mostaza nitrogenada, causó regresión de linformas humanas por interferir con la proliferación celular. En 1947 una droga antifolato con un mecanismo definido de acción provocó regresión de leucemia humana, con esto se introdujo el concepto de la quimioterapia de antimetabolitos. En 1954, el Congreso de los Estados Unidos creó un programa nacional para el estudio de la quimioterapia bajo la dirección del Instituto Nacional del Cáncer(63).

La aplicación de la quimioterapia a las neoplasias animales ha progresado lentamente debido a los altos costos del tratamiento, la indisposición por parte de los dueños por considerarla un tratamiento paliativo, y al posible desarrollo de efectos secundarios indeseables. Los reportes del uso de agentes antineoplásicos en medicina veterinaria aparecen en la literatura desde hace más de 40 años. En 1946, los esteroides estrogénicos fueron efectivos para el tratamiento del adenoma perianal canino y la hiperplasia prostática benigna. Desde los años 50's hasta nuestros días, los agentes corticosteroides han sido utilizados para el tratamiento del mastocitoma canino. Las notables mejoras en el tratamiento de leucemias y linomas humanos en las últimas décadas ha inspirado una investigación similar para la quimioterapia de la leucemia y linoma caninos, con la obtención de buenos índices de respuesta(63). Aunque esto no siempre se presenta. Ann E. Hobenhaus y Robert E. Matus reportaron un estudio con 13 perros con linfoma y demostraron que el VP-16 presenta una actividad mínima, pero tomando en cuenta que doce de esos pacientes habían sido resistentes a los protocolos anteriormente administrados.

Se ha buscado también ampliar el espectro de las drogas antineoplásicas de manera experimental, como en un estudio realizado por Kevin A. Hahn en 1990 en la Universidad de Purdue, que demostró que el sulfato de Vincristina como agente único podía causar remisión total de un hemangiosarcoma en un perro y un fibrosarcoma en un gato.

La quimioterapia camina por un sendero estrecho entre la eficacia y la toxicidad. En efecto, los protocolos antineoplásicos muchas veces están limitados, no por el grado de destrucción tumoral, sino por la toxicosis en el paciente. Los problemas más corrientes se refieren a la toxicidad gastrointestinal, la mielosupresión y la inmunosupresión. El vómito y la diarrea aparecen cuando se afecta el epitelio alimenticio. Los antieméticos pueden o no ser útiles, como lo demostró en un estudio experimental Gregory K. Ogilvie y colaboradores en la Universidad Estatal de Colorado en 1989, administraron Cisplatino a 115 perros con 13 tipos de neoplasias malignas, utilizando en un grupo un pre-tratamiento con diversos antieméticos (clorpromazina, butorfanol, dexametasona y metoclopramida) y comprobaron que éstos son inadecuados contra el poder emético de la droga. La mielosupresión es otro problema común relacionado con el uso de ciertos agentes. Gregory K. Ogilvie y colaboradores en 1992, demostraron que un extracto biológico de *Serratia marcescens* es bien tolerado y puede reducir la severidad y duración de la neutropenia en perros tratados con Doxorubicina. Esto puede permitir el uso de dosis incrementadas o frecuencia de las drogas citotóxicas, especialmente aquellas en que la mielosupresión es la toxicosis que limita la dosificación.

La recomendación para tratar a un paciente con la quimioterapia estará basado en la posibilidad de que el tratamiento llegara a curarlo, que mitigue el dolor o las molestias provocadas por la enfermedad neoplásica, o bien, en prolongar la calidad de vida(26). Aunque a un paciente lo sea diagnosticado un tumor quimiosensible, existen ocasiones en que éstas drogas no deberían ser recetadas, como por ejemplo: pacientes con disfunción orgánica, animales debilitados o moribundos, y neoplasias que sean tratadas más eficazmente con otras modalidades(20).

Uno de los eventos desagradables en el tratamiento de las neoplasias es que la mayoría de éstas son resistentes a la mayor parte de los quimioterapéuticos. Además, si ésto no es así inicialmente, lo será si no se logra la remisión en un plazo razonable(2). Toda la población de células neoplásicas debe eliminarse para obtener resultados deseables. El concepto de "muerte celular total" se aplica a la quimioterapia lo mismo que a las otras modalidades de tratamiento(15).

La quimioterapia es una importante y efectiva modalidad del tratamiento moderno contra las neoplasias, pero su utilización requiere de ciertos conocimientos como son la cinética celular, comportamiento y tipo de tumor, características farmacológicas de las drogas actualmente disponibles; así como también será necesario conocer al paciente que se le administrará el tratamiento, su estado fisiológico, y con ésto tener un criterio de elección sobre cuál de los fármacos se va a utilizar, ya sea sólo o en un protocolo de combinación, o bien, se empleará conjuntamente con la cirugía o radiación.

Esta recopilación bibliográfica pretende ser una guía de un conocimiento poco empleado en la práctica clínica veterinaria, esperando que sea de utilidad al lector y pueda tomarse en consideración como una opción más contra las neoplasias existentes en los animales.

## **OBJETIVO**

- Servir como guía de manejo de los medicamentos antineoplásicos, describiendo sus características, mecanismos de acción, dosificaciones y usos más comunes.

## METODOLOGIA

Para obtener la información de la presente tesis se acudió al banco de datos y Biblioteca de la F.E.S.C., a la Biblioteca y Hemeroteca de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia y a la Biblioteca Central de Ciudad Universitaria. También se utilizó información de algunos manuales y memorias no existentes en el Hospital de Pequeñas Especies de la F.M.V.Z.

Se hizo acopio de una serie de información tanto de libros como de revistas especializadas en el tema. Se seleccionaron los conocimientos reportados recientemente, que pudieran enriquecer el presente trabajo, y de ésta manera contar con una justificación para la elaboración del mismo conjuntando así los datos más importantes de los quimioterapéuticos antineoplásicos.

La información disponible en el idioma inglés tuvo que ser traducida. El siguiente paso fue seleccionar que temas se incluirían en la tesis y su importancia en la misma, y de acuerdo a esto la información de libros, manuales y principalmente de artículos fue agrupada en fichas que contenían el título, autor y páginas que contribuirían en la estructuración de ese capítulo.

La primera parte del trabajo se refiere a los principios, normas y base biológica de la quimioterapia, que es muy importante como base de entendimiento para el uso de las drogas citotóxicas. La sección de los medicamentos se conformó agrupándolos de acuerdo a su mecanismo de acción (agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores mitóticos, antibióticos antitumorales, agentes hormonales y misceláneos), y particularizar en ciertas características farmacológicas de cada una de las drogas que son de utilidad en la práctica veterinaria (administración, dosificación, toxicidad e indicaciones). Por último se incluyeron dos breves capítulos, resistencia y quimioterapia de combinación, que son puntos de consideración en cuanto a la obtención de mejores resultados con el uso de la quimioterapia.

### DEFINICION

La neoplasia se produce cuando un grupo de células se independiza de los mecanismos que regulan el crecimiento normal y crecen sin tener en cuenta los aspectos estructurales y funcionales normales de un tejido o de un órgano, y por así decirlo, adquieren un estado autónomo rebelde. El nuevo crecimiento compromete con frecuencia la función del órgano en que se desarrolla, o la de otros órganos próximos, mediante presión o por sustitución del tejido funcional normal(64). La frecuencia, distribución geográfica y comportamiento de las neoplasias están relacionados con múltiples factores que incluyen sexo, edad, raza, predisposición genética y exposición a carcinógenos ambientales. De éstos factores probablemente el último sea el más importante(24).

Las neoplasias benignas son generalmente de crecimiento lento, circunscritas o encapsuladas y no realizan metástasis. Crecen por expansión y generalmente tienen un riego sanguíneo adecuado. Las cifras mitóticas son pequeñas y las células están bien diferenciadas. Cuando se extraen completamente, no se desarrollan de nuevo(59).

Las neoplasias malignas, por otra parte, crecen rápidamente, infiltran los tejidos circundantes y frecuentemente realizan metástasis o se presentan de nuevo en el lugar después de su extracción. Las cifras mitóticas son importantes y las células son anaplásicas. La invasión hacia los vasos sanguíneos y otras estructuras es común y el riego sanguíneo suele ser adecuado, pero el crecimiento rápido puede provocar un cuadro necrótico. Son progresivos y frecuentemente producen la muerte del huésped. Las propiedades invasivas y metastásicas de las células malignas que producen la insuficiencia orgánica causan la muerte(59). El término cáncer es el nombre más común para referirse a las neoplasias malignas, ésta palabra resultó de la comparación del cangrejo con éstas neoplasias por su forma de implantarse firmemente en cualquier lugar donde aparecen, a semejanza de la presión que efectúa el cangrejo con sus pinzas al sujetarse en algún lugar(66).

### PRINCIPIOS DE LA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLASICA

Investigando un modelo de sistema tumoral, la leucemia L1210 de los ratones, Skipper y colaboradores establecieron varios principios importantes que han guiado y orientado la moderna quimioterapia:

- a) Una célula "clonogénica" es aquella que tiene el potencial de replicación ilimitada. Una sola célula maligna clonogénica puede dar lugar a una progenie suficiente para matar al huésped. La efectividad de la quimioterapia dependerá en la capacidad para eliminar todas las células clonogénicas(23). Como el tiempo de duplicación de casi todos los tumores es relativamente constante durante el crecimiento logarítmico, la duración de la vida del huésped es inversamente proporcional al número de células malignas inoculadas o que sobreviven a las medidas terapéuticas(15).
- b) A diferencia de la terapia antimicrobiana, donde casi siempre se observan importantes contribuciones de los inmunomecanismos y otras defensas del huésped, éstos últimos tienen un papel insignificante en la terapéutica de la enfermedad neoplásica a menos que sólo exista un pequeño número de células malignas(15).
- c) La muerte celular causada por los agentes antineoplásicos sigue la cinética del primer orden, es decir, que un porcentaje constante de células, se mata con una maniobra terapéutica determinada. Este hallazgo ha tenido un efecto profundo sobre la quimioterapia clínica del cáncer, p.e., un paciente con leucemia linfocítica aguda avanzada puede alojar  $10^{12}$  (alrededor de 1 kg) de células malignas. Una droga capaz de matar 99.99% de éstas células reducirá la masa tumoral a 100 mg, y esto tendría la apariencia de una remisión clínica completa, pero en realidad quedarían  $10^8$  células malignas, cualquiera de las cuales podría causar recidiva de la enfermedad(15).

- d) El cultivo tisular y experimentos animales han demostrado la importancia de una curva dosis-respuesta con los agentes quimioterapéuticos del cáncer. Sin embargo, la importancia de este efecto (dosis-respuesta) en el ser humano no está claro. Por lo tanto, se deberá considerar factores tales como la concentración de la droga, tiempo de exposición a la droga y frecuencia de administración de la droga, cuando se define una dosis adecuada(23).
- e) Las células tumorales pueden crecer en los compartimientos corporales en los que agentes quimioterapéuticos han limitado el acceso. Estos lugares (p.e., el Sistema Nervioso Central) protegen a las células malignas de las drogas administradas sistémicamente. La administración local de drogas (p.e., quimioterapia intratecal) puede ser efectiva en la erradicación de células malignas en estos sitios(23).
- f) La mayoría de las drogas antineoplásicas tienen un bajo índice terapéutico. Como su mecanismo de acción no es específico para las células neoplásicas, pueden dañar también a los tejidos corporales normales que se dividen rápidamente (médula ósea, gónadas, mucosa oral, folículos pilosos)(23).
- g) Los programas intermitentes de dosis altas se cree que son más efectivos que los programas empleados a dosis bajas administrados diariamente. Estos programas intermitentes permiten un tiempo de recuperación de los tejidos normales del hospedador entre los ciclos de tratamiento de la droga (Fig. 1). Las dosis y programas de administración de la droga son usados para ejecutar la muerte de células tumorales al máximo y está limitado por la tolerancia de los tejidos normales(23).
- h) Varias drogas usadas a la vez (quimioterapia de combinación) a menudo son más efectivas que las drogas utilizadas individualmente. En teoría, las drogas para la quimioterapia de combinación son elegidas porque tienen diferentes mecanismos de acción son efectivas de manera individual y tienen toxicidades diferentes cualitativamente, para que cada droga pueda ser administrada en o cerca de la dosis máxima tolerada individual(23).

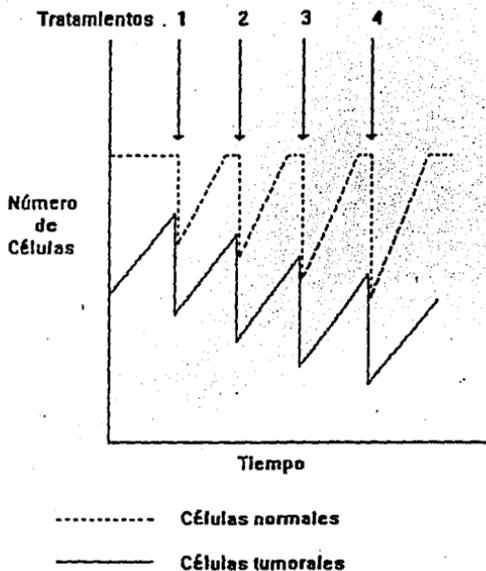


Fig. 1. Efecto exitoso de los programas múltiples de terapia citotóxica sobre poblaciones celulares normales y tumorales (Tomado de Morgan, R. V.: Handbook of Small Animal Practice, 1988).

- i) Teóricamente, sería mejor iniciar un tratamiento temprano cuando existen números pequeños de células neoplásicas (baja carga tumoral), cuando muchas de estas células pueden aún estar en ciclo, y cuando exista una baja probabilidad de células resistentes. Este principio ha llevado al desarrollo de la quimioterapia adyuvante en los años recientes (p.e., en el tratamiento del cáncer mamario y del sarcoma osteogénico)(23).
- j) La modalidad de tratamientos combinados esta siendo ahora utilizada con más frecuencia, éstos mezclan programas de tratamiento utilizando cirugía, radioterapia y quimioterapia conjuntamente. Actualmente se han incluido otras modalidades que incluyen la inmunoterapia, hipertermia, crioterapia y fototerapia.

#### BASE BIOLÓGICA DE LA QUIMIOTERAPIA

Existen tres aspectos de la cinética celular que deben considerarse al exponer la base biológica de la quimioterapia: ciclo celular, clase de crecimiento de los tejidos y crecimiento gompertziano de los tumores.

##### Ciclo celular

Los patrones de la cinética celular se han estudiado extensamente durante las últimas dos décadas. Es importante comprender las fases de proliferación de una célula maligna para planear las posibles estrategias terapéuticas(25), y determinar la respuesta a la terapia y al pronóstico(33).

La diferencia entre células normales y neoplásicas es principalmente cuantitativa en lugar de cualitativa, es decir, ambos tipos de células experimentan en esencia los mismos procesos bioquímicos, aunque sus velocidades pueden ser muy diferentes. Con la mayoría de los tumores, el éxito de la quimioterapia depende de disponer de fármacos que se han tomado con mayor avidez y se fijan más intensamente a ciertos componentes de las células tumorales, favoreciendo así su efecto. A su vez, estos procesos dependen en cierta medida de la velocidad con que se realiza el ciclo celular en las células tumorales. El ciclo celular es la progresión que va experimentando una célula a través de una serie de fases que abarcan los hechos que tienen lugar desde una mitosis hasta la siguiente(2). El ciclo celular está dividido en cinco fases (Fig. 2):

- a)  $G_0$  (intervalo cero): Fase de reposo. Es una fase no proliferativa en la que las células pueden entrar de la fase  $G_1$ . Durante esta etapa, no se desarrolla el ciclo celular, ni forman parte de la fracción en crecimiento del tumor. Sin embargo, bajo unas circunstancias adecuadas de nutrición y por otros factores pueden retornar al conjunto de células que se dividen activamente, denominadas frecuentemente "stem cells" y células clonogénicas(2, 7, 10, 24).
- b)  $G_1$  (intervalo uno): Fase intermitótica. Representa el principio del ciclo mitótico. Periodo de marcada variabilidad temporal, días a semanas, durante el que acontece la síntesis proteica y del ARN(7, 10, 16, 26).
- c) Fase S. Periodo de síntesis de ADN. Puede precisar entre 8 y 20 horas. Es un periodo en el cual las células están muy susceptibles a los agentes quimioterapéuticos, en especial a los antimetabólicos(2, 10, 24, 26).
- d)  $G_2$  (intervalo dos) o intervalo premitótico: Es otro periodo marcado por la síntesis proteica y de ARN, que se prepara para la mitosis, generalmente de 6 a 8 horas de duración (2, 7, 10, 24).

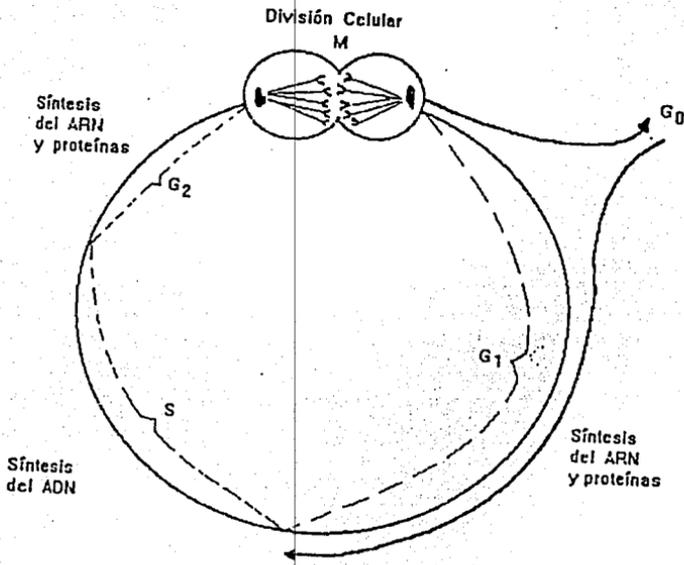


Fig. 2. El ciclo celular (Tomado de Slater, D. H.: Textbook of Small Animal Surgery, 1993).

e) Fase M: Mitosis. División celular activa, tarda unos 30 a 90 minutos en las células de los mamíferos(7, 10).

El desarrollo con éxito de cada ciclo implica procesos de síntesis y división que son susceptibles al ataque quimioterapéutico(10). Muchos agentes quimioterapéuticos ejercen su efecto letal máximo en las células que proliferan y se duplican. Se puede clasificar a los agentes según su efecto en el ciclo de las células(25) como se muestra en la Figura 3:

1. Ciclo celular fase específicos: Estos agentes ejercen la cito-toxicidad durante una fase en particular del ciclo celular. Por ejemplo, los antimetabolitos (fase S) y los alcaloides de la Vinca (fase M).
2. Ciclo celular fase no específicos: Son aquellos agentes que son efectivos sin tener en cuenta la fase del ciclo en que se encuentren las células, por ejemplo, los agentes alquilantes y la Doxorubicina. A pesar de que son independientes de la fase del ciclo, la muerte de las células neoplásicas generalmente ocurre cuando se encuentran en división.
3. No específicos del ciclo celular: Matan a las células estén en división o en reposo. Como resultado, su toxicidad es severa por lo que no son rutinariamente usados en medicina veterinaria, por ejemplo, las nitrosureas(20).

#### Clases de crecimiento de los tejidos

Los tejidos no se comportan todos de la misma manera con respecto a sus características de crecimiento y renovación. Pueden agruparse en tres clases: Estáticos, Expansionantes y Renovantes (Fig.4). Esta clasificación separa tejidos altamente diferenciados (estáticos, como nervios o músculo estriado) que no sufren mitosis, por estar constituidos por células permanentes, de aquellos con capacidad de mitosis. Los tejidos del grupo expansionante, como órganos y glándulas (formados por

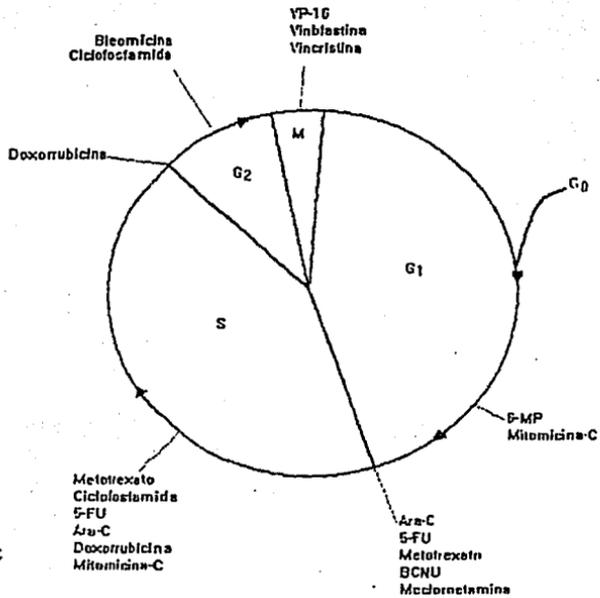


Fig. 3. Sitio de acción de los drogas quimioterapéuticas en el ciclo celular  
(Tomado de Katel H.: Principles of Medical Pharmacology, 1989).

células estables) pueden sufrir mitosis con un estímulo apropiado. Los tejidos renovantes (látiles) son aquellos con poblaciones celulares mitóticamente activas e incluyen leucocitos, eritrocitos, mucosas de órganos tubulares (intestino), epidermis y gametos. Este grupo de tejidos con promedio de vida cortos es precisamente el más susceptible a los efectos de medicamentos previstos para matar a las células neoplásicas(59).

De la misma manera que pueden agruparse los tejidos, también pueden categorizarse las células de los tejidos. Una célula puede tener potencial de célula embrionaria, ser madura o ser funcional. Las células neoplásicas pueden ser divisorias, temporalmente no divisorias o permanentemente no divisorias. Las interrelaciones de éstos tres grupos se muestran en la Fig. 4. En el tejido neoplásico solamente una pequeña proporción de células están diferenciadas. El resto son divisorias o retienen la capacidad de hacerlo. En los tejidos normales, solamente una pequeña proporción de células son divisorias(59).

#### Crecimiento Gompertziano de los tejidos

En poblaciones celulares normales y neoplásicas hay relativamente más células divisorias en una pequeña población y relativamente menos células divisorias en una gran población. Existe, por tanto, una relación entre el tamaño y la velocidad de crecimiento. El crecimiento Gompertziano se refiere a un modelo de crecimiento disminuido en función del tiempo. El incremento de duplicación en el tiempo se relaciona con la disminución en la tasa de células proliferantes y el aumento de pérdida celular por exfoliación, metástasis y muerte celular. Es evidente que los efectos citoreductores de la cirugía o radiación pueden inducir un nivel renovado de actividad proliferativa dentro de una neoplasia y hace a la misma más susceptible al ataque quimioterapéutico a medida que sus células constituyentes proceden al ciclo celular(59).

A



B

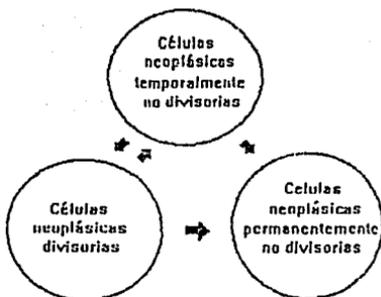


Fig. 4. A) Interrelaciones de las clases de crecimiento del tejido de las células normales.

B) Interrelaciones de células neoplásicas en cuanto a su capacidad proliferativa.

[Tomado de Slater, D. H.: Textbook of Small Animal Surgery, 1993].

### NORMAS DE LA QUIMIOTERAPIA

Para emplear los principios de la quimioterapia anteriormente descritos con seguridad y eficacia, el Médico Veterinario debe cumplir con ciertas normas. Una completa historia y examen físico junto con una información apropiada son necesarios para la quimioterapia. En todos los casos, es obligatorio un diagnóstico microscópico de malignidad. Un conocimiento del comportamiento y tipo de neoplasia ayuda al pronóstico y selección de medicamentos con efectos conocidos sobre la misma.

El Médico Veterinario debe también conocer los medicamentos y sus toxicidades, las cuales son a menudo un factor limitante de la quimioterapia. El control de la toxicidad asociada con el tratamiento y la evaluación de la respuesta deben ser paralelos. La comprobación de la toxicidad para alterar o limitar el tratamiento es necesario para el bienestar del paciente.

Deberá evaluarse al paciente para juzgar el efecto del tratamiento sobre la enfermedad, así como la recuperación del paciente. No se emprenderá quimioterapia alguna sin el pleno conocimiento y cooperación del dueño en cuanto a las metas de la terapia, así como a los costos y al compromiso necesario para el seguimiento regular. Ciertamente que no todos los dueños elegirán la quimioterapia; algunos rechazarán cualquier terapia y otros se pronunciarán por la eutanasia. No obstante, la quimioterapia puede ayudar a prolongar la calidad de vida en muchos pacientes. Esta es una consideración primordial en el ofrecimiento de la quimioterapia como una alternativa realista en el tratamiento de las neoplasias(59).

### DOSIFICACION DE LOS FARMACOS

Aunque todavía existe controversia, la mayoría de los quimioterapéuticos se dosifican en base al área de superficie corporal (ASC). Esto parece proporcionar un parámetro metabólico más constante, y puede ser calculado de acuerdo a la siguiente fórmula(2, 34, 49, 63):

$$\frac{\text{Peso (gramos)}^2}{10^4} \times K (\text{constante}) = \text{m}^2 \text{ASC}$$

La constante es 10.1 para el perro y 10 para el gato(34, 49, 63). La Tabla 1 muestra la conversión de peso en kilogramos a metros cuadrados de superficie corporal.

Existe una elevación inicial rápida en los m<sup>2</sup> de área de superficie corporal con cambios leves en el peso. En individuos más pesados, sin embargo, hay un pequeño cambio en los m<sup>2</sup> de ASC con cambios significantes en el incremento del peso corporal. En las dosificaciones administradas en base al peso corporal, los individuos de talla pequeña dentro de unas especies son subdosificados, y los individuos de talla grande u obesos son sobredosificados(63).

Tabla 1. CONVERSION DE PESO EN Kg A m<sup>2</sup> DE SUPERFICIE CORPORAL (Tomado de Plumb, D. C.: Veterinary Drug Handbook, 1991).

PERROS		GATOS	
Kg	m <sup>2</sup>	Kg	m <sup>2</sup>
0.5	0.06	33	1.03
1	0.10	34	1.05
2	0.15	35	1.07
3	0.20	36	1.09
4	0.25	37	1.11
5	0.29	38	1.13
6	0.33	39	1.15
7	0.36	40	1.17
8	0.40	41	1.19
9	0.43	42	1.21
10	0.46	43	1.23
11	0.49	44	1.25
12	0.52	45	1.26
13	0.55	46	1.28
14	0.58	47	1.30
15	0.60	48	1.32
16	0.63	49	1.34
17	0.66	50	1.36
18	0.69	52	1.41
19	0.71	54	1.44
20	0.74	56	1.48
21	0.76	58	1.51
22	0.78	60	1.55
23	0.81	62	1.58
24	0.83	64	1.62
25	0.85	66	1.65
26	0.88	68	1.68
27	0.90	70	1.72
28	0.92	72	1.75
29	0.94	74	1.78
30	0.96	76	1.81
31	0.99	78	1.84
32	1.01	80	1.88

## MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN LA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLASICA

Los agentes antineoplásicos pueden situarse en amplias clasificaciones que ayuden a hacerlos más fácilmente comprensibles, teniendo cada medicamento sus propias características y peculiaridades.

Los agentes antineoplásicos han sido comúnmente clasificados dentro de seis grandes categorías:

- Agentes alquilantes
- Antimetabólicos
- Inhibidores mitóticos
- Antibióticos antitumorales
- Agentes hormonales
- Agentes misceláneos

Cabe mencionar que las dosis sugeridas para perros y gatos son derivadas de reportes publicados y modificados por los autores basados en sus experiencias clínicas. Por lo mismo, las dosificaciones de algunas de las drogas no han sido adecuadamente formuladas, y por lo tanto, el monitoreo del paciente será importante.

### AGENTES ALQUILANTES:

Los agentes alquilantes son drogas que sustituyen un radical alquilo ( $R-CH_2-CH_2$ ) por un átomo de hidrógeno. La alquilación produce rupturas en la molécula del ADN y reticulación de las ramas gemelas del mismo. Esto interfiere la replicación del ADN y la transcripción del ARN. Así mismo, tienen la ventaja de que todos son ciclo celular no específico. Existen cinco clases de agentes alquilantes, con diferencias en su absorción y distribución celular. Las células neoplásicas pueden ser o llegar a ser resistentes a éstos; además, las células neoplásicas resistentes a un agente alquilante pueden llegar a ser resistente a otro (7, 26, 49, 59). Las cinco clases de agentes alquilantes son:

1. Derivados de la mostaza nitrogenada.

- a) Ciclofosfamida
- b) Clorambucil
- c) Melfalán
- d) Meclorotamina

2. Derivados de la etenimina.

- a) Thiotepa

3. Alquilosulfonatos.

- a) Busulfán

4. Derivados del triazeno.

- a) Dacarbazina

5. Nitrosureas.

- a) Carmustina
- b) Lomustina
- c) Semustina

Derivados de la Mostaza Nitrogenada

CICLOFOSFAMIDA

Administración: Vía oral e intravenosa. Utilizar guantes cuando se manejen tanto las tabletas como la infusión.

Dosificación:

- a) 50 mg/m<sup>2</sup> PO o IV, 4 días por semana(2, 49, 59).
- b) 200 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente(49).

- c) 100-200 mg/m<sup>2</sup> IV c/21 días(16, 26).
- d) 10 mg/kg semanal(25).

Toxicidad:

- 1) Gastrointestinal: Náusea y vómitos, especialmente tres días después de la dosificación; diarrea(2, 7, 50, 63).
- 2) Hematológica: Leucopenia dentro de los ocho a catorce días de la terapia inicial. Se recupera en poco menos de diez días. La trombocitopenia es raramente notada. El uso prolongado puede, a veces, llevar a una supresión severa o aplasia de médula ósea(2, 7, 33, 63).
- 3) Urológica: Cistitis hemorrágica estéril. Los metabolitos activos de la ciclofosfamida (acroleína y etilaziridina) producen úlceras mucosas, necrosis de músculo liso y pequeñas arterias, hemorragia y edema en la vejiga urinaria(7, 63). La pelvis renal puede también verse afectada. Puede mostrar signos de hematuria, polaquiuria y estranguria. El pronto reconocimiento de los signos, la diuresis y el cese en la administración de la droga ayudan a limitar el problema en la mayor parte de los casos. Algunos casos pueden ser persistentes y requerir terapia más agresiva, p.e., la instilación de una solución al 1% de formalina en la vejiga por diez minutos(2, 7, 59, 63).

Indicaciones: Enfermedades linfoproliferativas, enfermedades mielosupresivas, sarcomas, carcinomas, tumor de células cebadas, TVT e inmunosupresión en enfermedades inmunomediadas(2, 7, 12, 16, 26, 49, 50, 59).

CLORAMBUCIL

Administración: Oral.

**Dosificación:**

- a) 2mg/m<sup>2</sup> PO 2-4 días por semana o 20 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas(2, 7,16, 20, 59, 61).
- b) 3-6 mg/m<sup>2</sup> diario o 0.1-0.2 mg/kg diario(25).

**Toxicidad:**

- 1) Gastrointestinal: Anorexia, náusea y vómitos, pero se presentan raramente(2, 7, 50).
- 2) Hematológica: Se presenta leucopenia después de la tercer semana de tratamiento, y continúa por arriba de diez días siguientes a la última dosis. La trombocitopenia y anemia son raras. La mielosupresión en este caso es usualmente moderada, gradual y rápidamente reversible(7, 20, 26, 63).
- 3) También se reportan pigmentación cutánea y fibrosis pulmonar como fenómenos infrecuentes, toxicidad hepática, y en dosis altas puede causar necrosis y atrofia cerebelosa(2, 16, 59, 63).

Indicaciones: Enfermedades linfoproliferativas, enfermedades mielosupresivas e inmunosupresión en enfermedades inmunomediadas. El clorambucil es a menudo empleado en la quimioterapia del linfoma canino como sustituto de la ciclofosfamida, bien en protocolo de mantenimiento o cuando la mielosupresión o la cistitis hemorrágica ha sido un problema(2, 7, 20, 26, 59).

**MELFALAN**

Administración: Oral.

**Dosificación:**

- a) Un ciclo de 1.5 mg/m<sup>2</sup> cada 2 días por 3 semanas. El ciclo es repetido cada 6 semanas(7).
- b) 1.5 mg/m<sup>2</sup> PO por 7-10 días, repetir ciclo o 7 mg/m<sup>2</sup> PO 5 días cada 3 semanas(20,59).

e) 2-4 mg/m<sup>2</sup> PO cada 48 horas(26).

d) 0.05-0.1 mg/kg diario(25).

**Toxicidad:**

- 1) Gastrointestinal: Anorexia, náusea y vómito(2, 7, 26, 50, 63).
- 2) Hematológica: Leucopenia, trombocitopenia y anemia son las toxicidades que limitan la dosificación(2, 7, 26, 59).
- 3) También se han reportado reacciones de hipersensibilidad, infiltrado y fibrosis pulmonar, además, de neumonía intersticial(33, 59, 63).

**Indicaciones:** Carcinoma mamario, melanoma maligno, mieloma múltiple, carcinoma ovárico y carcinoma testicular. También ha resultado de utilidad en la neoplasia linforreticular, carcinoma pulmonar y osteosarcoma(2, 7, 26, 59, 63).

**MECLOROETAMINA**

**Administración:** En el perro y el gato, ésta droga no es usada sistémicamente. Existe un lugar para su uso como agente tópico en el tratamiento de la micosis fungoides(7).

**Dosificación:**

- a) 100 mg diluidos en 100 ml, y la mezcla es vertida sobre el perro(7).
- b) 5 mg/m<sup>2</sup> tópico dos a tres días por semana(20).
- c) 5 mg/m<sup>2</sup> PO, IV o intracavitaria como dosis simple o en 2 a dosis divididas en días sucesivos y repetir cuando sea necesario(26, 63).

Toxicidad: Se reporta que cuando es usado tópicamente en el perro hay pocos efectos secundarios(7), pero por otras vías se puede presentar leucopenia, trombocitopenia, náusea, vómito y anorexia(20, 50, 59, 63). El mayor problema relacionado con el manejador humano es el riesgo que existe de reacciones por inhalación o contacto. Es conocido que la mecloretamina tiene potentes efectos carcinogénicos, en vista de lo cual debe ser usada con gran cuidado(7).

Indicaciones: Trastornos linfoproliferativos, p.e., linfoma cutáneo y micosis fungoides(2, 7, 20, 26, 63).

#### Derivados de la Etinimina

#### TRITILENOTIOFOSFORAMIDA (THIOTEPA)

Administración: Instilación vesical.

#### Dosificación:

- a) 60 mg en 60 ml de agua una vez por semana(7).
- b) 9 mg/m<sup>2</sup> como dosis simple o dividido durante 2-4 días (diluido en 50-150 ml para instilación vesical 30 minutos por semana)(20).

Toxicidad: Ninguna cuando es administrada vesicalmente(7).

Indicaciones: Carcinoma de células transicionales de la vejiga(7, 20).

Alquilosulfonatos

**BUSULFAN**

Administración: Oral.

Desificación:

- a) Terapia intermitente crónica: 4-6 mg PO diariamente hasta que el conteo leucocitario haya alcanzado alrededor de 20,000-25,000 células por microlitro; y luego, el mantenimiento a nivel reducido para mantener el conteo dentro de este rango. Varía de animal a animal pero usualmente es alrededor de 2 mg por día(7).
- b) 3-4 mg/m<sup>2</sup> diariamente por varias semanas, repetir cuando sea necesario(20, 59, 63).

Toxicidad:

- 1) Hematológica: Leucopenia por depresión de la médula ósea. Trombocitopenia y anemia pueden ser también evidentes(2, 7, 16, 33, 59).
- 2) Cutánea: Hiperpigmentación y alopecia(7, 33).
- 3) Pulmonar: Es rara y usualmente ocurre por la administración prolongada. Esta se describe como "Pulmon de busulfan" y se caracteriza por una tos persistente y disnea progresiva, debida a deposición intralveolar de fibrina con organización subsecuente(2, 7, 16).
- 4) Ocular: Cambios en el cristalino y formación de cataratas ocasionalmente(7).
- 5) Gastrointestinal: Náusea y vómitos. Es rara la diarrea(33).

Indicaciones: Leucemia granulocítica crónica y policitemia vera(2, 7, 20, 33, 59, 63).

## Derivados del Triazena

### DACARBAZINA

Administración: Intravenosa. Administrar a través de una infusión de flujo rápido. Retirar sangre hacia el interior de la jeringa conteniendo la droga parece reducir el dolor de la inyección(7, 13).

#### Dosificación:

- a) 250 mg/m<sup>2</sup> IV días 1-5 cada cuatro semanas. Dosis más bajas deberán ser usadas en pacientes con función renal o medular deteriorada(7, 16).
- b) 100 mg/m<sup>2</sup> IV una sola vez por semana(7).

#### Toxicidad:

- 1) Gastrointestinal: Náusea y vómitos de dos a cuatro horas posterior a la administración de la droga, y puede durar por arriba de 24 horas. La hepatotoxicidad es rara y usualmente transitoria. La diarrea es rara (a menudo disminuye con los últimos ciclos)(7, 20, 59).
- 2) Hematológica: La supresión de la médula ósea representa generalmente la toxicidad limitante de la dosis e incluye leucopenia, trombocitopenia y agotamiento linfóide. La anemia es infrecuente(7, 16, 20, 59).
- 3) Dermatológica: Alopecia; la droga es intensamente irritante si es inyectada perivascularmente(7, 16).
- 4) Puede presentarse toxicidad renal. También se ha observado malestar, anorexia y debilidad en el perro(33).

Indicaciones: El fármaco se ha usado para el tratamiento de melanomas malignos, sarcomas, linfomas y neuroblastomas. Puede ser particularmente útil en conjunción con la doxorubicina, bleomicina y vinblastina(2, 7, 16, 20, 33).

### Nitrosureas

#### CARMUSTINA, LOMUSTINA y SEMUSTINA

Estos fármacos actúan principalmente como agentes alquilantes bifuncionales, aunque actúan también mediante carbonilación de los residuos lisina de las proteínas(2). Las nitrosureas son altamente lipofílicas y en marcado contraste con otros agentes pasa rápidamente hacia el fluido cerebroespinal. Este grupo de drogas ha sido utilizado ampliamente en el humano en el manejo de un número de tipos tumorales. En el perro y el gato existe una supresión acumulativa en médula ósea que es muy difícil manejar, en vista de lo cual, estas drogas no se aconsejan para estas especies(7, 33).

#### ANTIMETABOLITOS:

Los antimetabolitos son análogos estructurales de los metabolitos normales necesarios para la función y replicación celular (síntesis de purina y pirimidinas)(59, 63). Todos los antimetabolitos son considerados ciclo celular específico, y afectan al ciclo en la fase de síntesis del ADN (específico de la fase S)(2, 20, 26). Dañan las células interactuando con las enzimas celulares a) por sustitución con un metabolito necesario en una molécula clave, haciéndola funcionalmente anormal; b) compitiendo con éxito con un metabolito normal por el lugar catalítico de una enzima clave; o c) compitiendo con un metabolito normal que actúa en un lugar regulador de la enzima para alterar la velocidad catalítica de una enzima clave(59). Son divididos en tres grupos:

##### 1. Antifolatos.

###### a) Metotrexato

2. Análogos de la Pirimidina.

- a) 5-fluorouracilo
- b) Citosina arabinósido (citarabina)

3. Análogos de la Purina.

- a) 6-mercaptopurina
- b) 6-thioguanina
- c) Azatiopirina

Antifolatos

**METOTREXATO (MTX)**

Es un antagonista del ácido fólico que actúa inhibiendo competitivamente la dihidrofolato reductasa, la enzima que reduce los compuestos del ácido fólico a su forma activa. La inhibición de la dihidrofolato reductasa por el MTX lleva a la acumulación de cofactores inactivos de folato por lo que inhibe la síntesis de purina y timidilato, con lo que se inhibe la síntesis de ADN y la división celular(2, 3, 7, 59). La acción del MTX no es específica contra las células tumorales, y por lo tanto, otras células serán afectadas. En algunos protocolos de tratamiento en el humano la dosis es tan alta que las células no malignas necesitan ser rescatadas administrando ácido fólico (factor citoverrum)(7). Ha sido usado en combinación con otras drogas para tratar tumores sólidos(33).

Administración: Oral, intramuscular e intravenosa.

Dosificación: El MTX en perros generalmente se ha limitado a dosis bajas por los efectos secundarios citotóxicos(3). La dosis recomendada es de 2.5 mg/m<sup>2</sup> diariamente PO(2, 16, 49, 59).

**Toxicidad:**

- 1) Gastrointestinal: Diarrea, la cual es una indicación para interrumpir la terapia. También se presentan náusea, vómitos, anorexia, úlcera gástrica y mala absorción de calcio. En raros casos se presenta enteritis hemorrágica y perforación intestinal si la terapia no es interrumpida. También han sido notados la disfunción hepática (que es subclínica y reversible) y cirrosis a largo plazo(7, 33, 50, 59, 63).
- 2) Hematológica: En la terapia a dosis baja hay leucopenia ligera, trombocitopenia y anemia que es un factor limitante de la dosificación, y se resuelve al cese de la terapia(2, 7, 59).
- 3) Renal: El MTX es excretado vía renal. En la terapia a dosis baja no hay problema, a menos que exista una enfermedad renal subclínica. En la terapia a dosis alta puede provocar necrosis tubular aguda por lo que el mantenimiento de una orina alcalina con un elevado volumen de flujo resulta importante para reducir la toxicidad(2, 59, 63).

Indicaciones: Enfermedad linfoproliferativa (micosis fungoides), sarcomas de tejidos blandos, sarcomas osteogénicos, neoplasia testicular y TVT(7, 59, 63).

Análogos de la Pirimidina

**5-FLUOROURACILO**

Administración: Intravenosa y tópica.

**Dosificación:**

- a) 75 mg/m<sup>2</sup> IV por 5 días cada cuatro a cinco semanas(7).
- b) 150-200 mg IV una sola vez semanalmente por seis semanas(2, 7, 59). Ingestiones mayores de 20 mg/kg están asociadas con el desarrollo de toxicosis(11).

c) El fármaco puede adquirirse en forma de crema al 5% (2).

d) 2.5 mg/kg semanal (25).

**Toxicidad:**

- 1) Gastrointestinal: Anorexia, vómito, estomatitis, diarrea y náuseas (7, 33, 59), úlceras orales y gastrointestinales (63) y hematemesis (11).
- 2) Hematológica: Es la toxicidad que limita la dosis. La leucopenia, que tiene sus valores más bajos entre los días 7 y 14, puede encontrarse posterior a la inyección inicial. Trombocitopenia y anemia (7, 33).
- 3) Dermatológica: Alopecia, dermatitis, hiperpigmentación y erosiones cutáneas (2, 7, 33).
- 4) Neurológica: Induce ataxia cerebelar en perros y neurotoxicidad en gatos. El 5-fluorouracilo está **contraindicado en gatos** debido a los efectos secundarios severos (7, 26).

**Indicaciones:** Carcinoma de células escamosas y células basales (tópicamente), carcinoma intestinal, carcinoma de células transicionales de la vejiga, carcinoma mamario, hepático y pulmonar (7, 59, 63).

**CITOSINA ARABINOSIDO**

**Administración:** Intravenosa o subcutánea (2, 7, 23, 59). Puede ser administrado intratecalmente (63).

**Dosificación:**

- a) 100 mg/m<sup>2</sup> SC o IV gota a gota durante cuatro días (50). Si no se presenta toxicidad, la dosis puede incrementarse un 50% (2).
- b) 100 mg/m<sup>2</sup> por infusión IV rápida diariamente o 75 mg/m<sup>2</sup> por más de 24 horas (7).
- c) 30 mg/kg semanal (25).
- d) 20 mg/m<sup>2</sup> intratecalmente por uno a cinco días (26, 63).

**Toxicidad:**

- 1) Gastrointestinal: Anorexia, náusea y vómitos, especialmente después de la infusión rápida. También se ha reportado estomatitis aunque es infrecuente(2, 7, 16).
- 2) Hematológica: Es la toxicidad limitante y se manifiesta por leucopenia, trombocitopenia, anemia y mieloblastosis(2, 7, 16, 59). El recuento leucocitario puede seguir descendiendo hasta una semana después de interrumpir la terapia(2). Alcanza los niveles más bajos después de cinco a siete días(7).

Indicaciones: Leucemia granulocítica aguda, leucemia linfocítica aguda(2, 7, 49, 63). La citarabina ha sido usada sola o en combinación con otras drogas para tratar neoplasias linforeticulares y desórdenes mieloproliferativos. También ha sido administrado intratecalmente para tratar linfomas del SNC(33, 49, 63).

Resistencia: Las células tumorales expuestas a la citarabina rápidamente llegan a ser resistentes a la acción de la droga. Esto parece ser debido a la activación de la enzima citidina diaminasa, la cual inactiva la droga intracelularmente(7).

Análogos de la Purina

**6-MERCAPTOPURINA**

Administración: Es usualmente administrado por vía oral(7, 23, 59), y cerca del 50% de biodisponibilidad ha sido reportada(23).

Dosificación: 50 mg/m<sup>2</sup> PO hasta que se note una respuesta o se presente una toxicidad que limite la dosificación; entonces se ajustará para mantenimiento(7, 16, 26, 59).

**Toxicidad:**

- 1) Gastrointestinal: Náusea y vómito, aunque ésto es raro; estomatitis y diarrea. Es bastante frecuente una ictericia colestática reversible(2, 7, 33, 59).
- 2) Hematológica: Leucopenia infrecuente, trombocitopenia y anemia(2, 7, 16, 26, 59).

Indicaciones: Leucemia granulocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, linfoma y enfermedades inmunomediadas(7, 16, 26, 59, 63).

**6-TIOGUANINA**

Administración: Intravenosa(7), y por vía oral(16, 59, 63).

**Dosificación:**

- a) 50 mg/m<sup>2</sup> IV diariamente hasta alcanzar una respuesta o que se presente una toxicidad limitante; entonces, ajustar para mantenimiento(7).
- b) 2 mg/m<sup>2</sup> PO a efecto(16).
- c) Perros 40 mg/m<sup>2</sup> PO cada 24 horas, después cada tres días de ahí en adelante  
Gatos 25 mg/m<sup>2</sup> PO cada 24 horas de 1 a 5 días, después repetir el ciclo cada 30 días(26, 63).
- d) 1 mg/kg diario PO(25).

**Toxicidad:**

- 1) Gastrointestinal: Náusea y vómitos, pero son raros(7).
- 2) Hematológica: Leucopenia, trombocitopenia y anemia(7, 16, 26, 63). La trombocitopenia puede ser severa en gatos(63).

Indicaciones: Leucemia granulocítica aguda y leucemia linfocítica aguda(7, 26, 59, 63).

## AZATIOPIRINA

La azatiopirina es un antimetabolito derivado de la mercaptopurina que es utilizado principalmente por sus efectos inmunosupresores en el tratamiento de enfermedades inmunomediadas en perros. En gatos no se recomienda su uso porque se presenta toxicidad en médula ósea(2, 49).

## INHIBIDORES MITÓTICOS:

Este grupo de drogas esta representado por los alcaloides de la *Vinca* y las epipodofilotoxinas. Son extractos de plantas y pueden ser considerados agentes fase-dependientes actuando principalmente durante la mitosis.

### Alcaloides de la Vinca

Hasta ahora cuatro alcaloides han sido identificados: vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindosina, de los cuales los primeros dos son usados en medicina veterinaria. Son alcaloides extraídos de la planta peruviana, *Vinca rosea*(2, 7, 17, 20, 23, 26). Actúan específicamente en la fase M, fijándose con la tubulina de la proteína microtubular y bloqueando la mitosis por interferencia con la separación cromosómica en la metafase(7, 16, 23, 26, 59). Aunque muy similares en su estructura, la vincristina y la vinblastina, difieren considerablemente en su potencia tumoral, así como, en la dosis que determinan efectos tóxicos(2); y aunque comparten un mecanismo común de acción, la resistencia de una no implica la resistencia a la otra(7, 59). Debe ser notado que la tubulina de los microtúbulos juega un papel central en la red de conducción de los neurotransmisores a través de los axones(7). La neurotoxicidad causada por las plantas alcaloides esta limitada a los nervios periféricos, ya que estos agentes no cruzan la barrera hematoencefalica(26).

## VINCRISTINA

Administración: Intravenosa.

### Dosificación:

- a) 0.5-1 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente(7, 16).
- b) 0.5-0.75 mg/m<sup>2</sup> IV cada 7 a 14 días(20, 59, 63).
- c) 0.025-0.05 mg/kg IV(57).

### Toxicidad:

- 1) Hematológica: La vincristina parece tener muy poco efecto sobre las cuentas de leucocitos, eritrocitos y plaquetas(5, 7), pero la mielosupresión puede ser un grave problema(59).
- 2) Neurológica: Ya que la droga puede enlazarse a los microtúbulos en los axones, la mayor toxicidad clínica está relacionada a una ligera o severa neuropatía sensorial(7). La parestesia, pérdida de reflejos profundos, ataxia y dolor muscular son signos que se pueden observar(17, 33, 59). La neurotoxicidad no se considera permanente, y se eliminará al interrumpir la terapia. Ocasionalmente el daño al axón puede llevar a una función colonoanal disminuida y, en particular constipación(7, 33, 59).
- 3) Dermatológica: Algunas razas muestran cambios alopecicos ligeros. Es un necrosante severo si es inyectado perivascularmente(7, 33).

Indicaciones: Leucemias linfocíticas agudas, linfomas, mastocitomas, TVT (sólo o en combinación) y sarcomas(5, 7, 17, 20, 57, 63).

## VINBLASTINA

Administración: Intravenosa. Al igual que la vincristina, hay que tener cuidado de prevenir la extravasación cuando se inyecta o se coloca en infusión.

### Dosificación:

- a) 2.5 mg/m<sup>2</sup> IV cada 7 días(7, 16).
- b) 2 mg/m<sup>2</sup> IV cada 7 o 14 días(2, 20, 26, 49, 63).
- c) 0.1-0.5 mg/kg semanal(25).

### Toxicidad:

- 1) Gastrointestinal: Náusea y vómitos inmediatamente después a la administración de la droga(7, 33, 49, 50). Puede causar gastroenterocolitis(49), y provocar constipación(7).
- 2) Hematológica: Mielosupresión(49, 50). La leucopenia tiene su punto más bajo cinco a diez días de la administración(7, 49, 63). La trombocitopenia y anemia son menos comunes(7).
- 3) Neurológica: Las mismas complicaciones presentadas por la vincristina se encuentran con la vinblastina.
- 4) Dermatológica: La alopecia puede presentarse en un pequeño número de casos(7, 20). La extravasación de la vinblastina puede causar irritación tisular y celulitis.

Indicaciones: Linfoma, carcinoma testicular, carcinoma mamario (solo en algunos casos) y mastocitoma(7, 26, 49, 57).

#### 4-DIMETIL-EPIDODOFILOTOXINA ETILIDENO (VP-16)

El VP-16, también llamado ETOPOSIDO, es un glicósido derivado de podofilotoxina con propiedades antimitóticas, y usado para tratar ciertas enfermedades neoplásicas(21, 23). Provoca arresto de la metafase de las células en división(23).

Administración: Infusión intravenosa con solución de NaCl al 0.9%(26), a una concentración de 1 a 2 mg/ml y administrado por 15 a 30 minutos(21). Requiere premedicación con difenhidramina (1 mg/kg), dexametasona (0.05 mg/kg) y succinato sódico de metilprednisolona (5.5 mg/kg) para evitar las reacciones cutáneas.

Dosificación: En un estudio realizado para tratar linfoma en perros, el protocolo básico fue administrar 100 mg/m<sup>2</sup> mensualmente, ya sea en un bolo simple o 25 mg/m<sup>2</sup> por cuatro días consecutivos(21).

Toxicidad: Se puede presentar náusea, vómitos, diarrea y fiebre(33). Es un vesicante y puede provocar reacciones de hipersensibilidad. La hipotensión puede ocurrir cuando es administrada rápidamente(26).

Indicaciones: No existen reportes clínicos del uso del VP-16 para tratar perros con cáncer(21).

#### ANTIBIOTICOS ANTITUMORALES:

Los antibióticos antitumorales, como los alcaloides de las plantas, son productos naturales. Se derivan de ciertos hongos del suelo, en particular del *Streptomyces*(2, 7, 20, 59). La actividad antitumoral depende de la habilidad de la droga para formar complejos estables con el ADN y el ARN, así interfiriendo con su acción(7, 59). Los antibióticos antitumorales tienen la ventaja de que son ciclo celular no específico, y afectan una amplia gama de células.

Este grupo está compuesto por la Actinomicina-D, las antraciclinas (Adriamicina/Doxorrubicina, Epirubicina y Daunorrubicina), Mitoxantrone, Bleomicina, Mitomicina-C, Plicamicina y Estreptozaotacina.

#### ACTINOMICINA-D

Administración: Infusión intravenosa.

#### Dosificación:

- a) 0.015 mg/kg días 1-5 cada cinco semanas(7).
- b) 0.015 mg/kg semanalmente por tres a cinco semanas. Esperar a que se recupere la médula ósea, lo cual usualmente toma alrededor de cuatro semanas y, entonces, se repite el ciclo. Alternativamente usar 2 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas(2, 7).
- c) 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV una sola vez semanalmente(26, 63).
- d) 0.5 mg.m<sup>2</sup> IV cada dos a tres semanas(20).

#### Toxicidad:

- 1) Gastrointestinal: Anorexia, náusea y vómitos pocas horas después de la inyección(7, 16, 33). La diarrea también se puede presentar(7).
- 2) Hematológica: La supresión de la médula ósea ocurre de uno a siete días después de la terminación de la terapia(7). La leucopenia, trombocitopenia y anemia pueden presentarse(20, 26).
- 3) Dermatológica: Alopecia e irritación local severa y necrosis si es inyectada perivascularmente(7, 33).

Indicaciones: Sarcoma osteogénico, rabdomiosarcoma, sarcomas, carcinoma testicular, neoplasmas linforreticulares y linfoma(7, 20, 26, 33).

## Antraccíclinas

### ADRIAMICINA (DOXORRUBICINA)

La Doxorubicina es una preparación antibiótica obtenida del *Streptomyces peucetius* var. *caesi*(37, 62). La droga parece ser activa en todas las fases del ciclo(37).

Administración: Deberá ser administrado intravenosamente, ya que no se absorbe por tracto gastrointestinal, y es extremadamente irritante a los tejidos si es administrada subcutánea o intramuscular(49, 62).

#### Dosificación:

- a) 30 mg/m<sup>2</sup> IV cada tres semanas(7, 20, 25, 58, 62).
- b) 10 mg/m<sup>2</sup> IV en los días 1, 2 y 3 cada cuatro semanas(7).
- c) 30 mg/m<sup>2</sup> IV o intracavitario una sola vez cada 21 días o 10 mg/m<sup>2</sup> IV una vez semanalmente hasta una dosis máxima de 240 mg/m<sup>2</sup>. Hay que premedicar con antihistamínicos(26, 63).
- d) 25 mg/m<sup>2</sup> en gatos(20).

#### Toxicidad:

- 1) Gastrointestinal: Anorexia, vómito, diarrea y colitis(7, 50, 62).
  - 2) Hematológica: Se presenta a menudo una leucopenia 10 a 15 días después de la administración, pero los conteos usualmente regresan a lo normal aproximadamente 21 días después de la fecha de administración. La trombocitopenia y anemia siguen un patrón similar, pero son menos comunes(7, 62). En gatos, la neutropenia es lo más comúnmente observado(45).
- Recientemente se ha desarrollado comercialmente un extracto biológico disponible de *Serratia marcescens*, el cual es un potente activador de macrófagos, es bien tolerado y puede reducir la severidad y duración de la neutropenia en perros tratados con doxorubicina(41).

3) Cardíaca: La doxorubicina es conocida por provocar anomalías cardíacas, y esta es la toxicidad que limita la dosificación(7, 62). Los perros son más sensibles que los seres humanos a esta droga, con desarrollo de una cardiotoxicosis después de la administración de una dosis acumulativa de 245-280 mg/m<sup>2</sup>(65). Los signos clínicos observados en perros que han desarrollado cardiomiopatía incluyen pérdida de peso, anorexia, ascitis, frialdad de las extremidades, disnea progresiva y muerte súbita.

Los cambios electrocardiográficos incluyen taquicardia sinusal, cambios en el segmento ST y la onda T, cambios compatibles con agrandamiento atrial y ventricular, y contracciones ventriculares prematuras(62). Se ha postulado que el daño al corazón por la doxorubicina es debido a la alteración en los canales de calcio en la membrana. El verapamil, un bloqueador de los canales de calcio, ha sido usado con algún efecto en el humano aunque en el perro los beneficios aún no están claros(7).

4) Dermatológica: La alopecia es notada tanto en el perro como en el gato, pero particularmente afecta a razas como los poodles y cocker spaniels. Es un intenso irritante si es inyectado perivascularmente(7, 38, 62).

5) Urológica: En los gatos, la doxorubicina ha demostrado provocar nefrotoxicidad severa aún a dosis bajas. En general, se recomienda que la droga no sea usada en el gato. En el perro la orina puede tornarse de color rojo por un periodo breve siguiente a la inyección de la droga(7).

6) Alérgica: Está clasificada como la principal toxicosis aguda(38), y consiste en reacciones anafilácticas durante o inmediatamente después de la administración de la droga tanto en el perro como en el gato(7). Estas reacciones pueden modificarse con una premedicación de antihistamínicos(26, 63). Algunos perros, sin embargo, muestran edema angioneurótico a pesar de esta premedicación(7).

Indicaciones: Leucemia granulocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, linfomas, sarcoma osteogénico, carcinomas (testicular, tiroideo, mamario, prostático), TVT, hemangiosarcoma y rabdomyosarcoma(7, 16, 26, 37, 63).

## EPIRUBICINA

La epirubicina es un estereoisómero de la doxorubicina.

Administración: Sólo puede ser administrada intravenosamente como bolo o infusión continua(7).

Dosificación: 30 mg/m<sup>2</sup> IV cada tres semanas(7, 27).

### Toxicidad:

- 1) Gastrointestinal: Vómito, diarrea y pancreatitis(7, 27).
- 2) Hematológica: La toxicidad aguda que limita la dosis es la mielosupresión. La leucopenia y trombocitopenia son predecibles y reversibles tres semanas después de la administración en casi todos los casos(27). La anemia sigue un patrón similar, pero es menos común(7).
- 3) Cardíaca: Se observa una reducción potencial de desarrollar toxicidad cardíaca en perros tratados con epirubicina comparados con la doxorubicina, y ocurrirán a dosis acumulativas de 850 mg/m<sup>2</sup>(27).
- 4) Dermatológica: Las mismas complicaciones observadas con la doxorubicina son notadas con la epirubicina.

Indicaciones: Leucemia linfocítica aguda, linfomas, leucemia granulocítica aguda, sarcoma osteogénico, sarcomas, carcinomas (testicular, tiroideo)(7).

## DAUNORRUBICINA

La daunorrubicina difiere de la doxorubicina tan sólo en que posee un protón en lugar de un grupo hidroxilo. Es muy similar en su mecanismo y toxicidad, aunque su utilidad principal parece radicar en el tratamiento de las leucemias agudas(2).

Administración: Infusión intravenosa.

Dosificación: 30-60 mg/m<sup>2</sup> diariamente por tres días, o bien, la misma dosificación pero semanalmente(7).

Toxicidad:

- 1) Gastrointestinal: Náusea, vómitos ligeros y diarrea(7, 33).
- 2) Hematológica: La aplasia severa de médula ósea se puede desarrollar siguiente a la leucopenia, trombocitopenia y anemia inicial(7).

También se puede presentar daño local severo y necrosis por extravasación, orina roja (no es hematuria), cambios electrocardiográficos transitorios y reacciones anafilácticas. La cardiotoxicidad puede ser irreversible(27).

## MITOXANTRONE

El mitoxantrone es una nueva dihidroquinona derivada del antraceno, relacionada con la doxorubicina y la daunorrubicina(39, 43). Comparado con otros agentes quimioterapéuticos, el mitoxantrone es relativamente no tóxico en el comportamiento del tumor hacia humanos, perros y gatos(27, 40). Esta droga tiene actividad antitumoral similar a la doxorubicina para el tratamiento de una variedad de neoplasias(27).

Administración: Intravenosa.

Dosificación:

- a) 2.5-5 mg/m<sup>2</sup> IV cada 21 días en el perro(27, 36).
- b) 2.5-6.5 mg/m<sup>2</sup> IV por más de dos minutos cada 21 días en el gato(27, 43).

Toxicidad:

- 1) Gastrointestinal: Son menos frecuentes y menos severos que los reportados con la terapia de doxorubicina(27). Los signos en perros son vómito, diarrea y signos clínicos compatibles con colitis, aunque ésta última es infrecuente(27, 36).
- 2) Hematológica: La mielosupresión es la toxicidad que limita la dosis(27, 43). Se manifiesta en forma de neutropenia, y en menor grado, trombocitopenia que es generalmente de corta duración y rápidamente reversible(43).

En contraste con la doxorubicina, el mitoxantrone no ha mostrado inducir cardiotoxicosis en modelos animales como son perros y monos(43).

Los signos más comunes de toxicosis en el gato son vómito, anorexia, diarrea, sepsis secundaria a mielosupresión y ataques. No se observó toxicidad cardíaca(27, 43).

Indicaciones: Por ser una droga reciente, sus indicaciones aún no están bien establecidas, pero en los tumores que ha presentado una remisión total o parcial incluyen linfoma, carcinomas (de células escamosas, tiroideo, de células transicionales, hepatocelular), fibrosarcoma, adenocarcinoma renal, condrosarcoma, melanoma maligno oral y cutáneo, mixosarcoma, mesotelioma y hemangiopericitoma en el perro. En el gato se incluyen el linfoma, carcinoma de células escamosas, fibrosarcoma, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma mamario, carcinoma nasal, rabdomiosarcoma, mastocitoma y adenocarcinoma de glándulas apócrinas(27, 36, 43).

## BLEOMICINA

Administración: Intravenosa, intramuscular o subcutánea.

### Dosificación:

- a) 2 mg/m<sup>2</sup> IV por cinco días, después semanalmente hasta alcanzar una dosis total de 300-400 unidades (1 mg = 1 unidad). Usar con precaución en animales con enfermedad renal o pulmonar preexistente(7).
- b) 10 mg/m<sup>2</sup> IV o SC cada 24 horas, después 10 mg/m<sup>2</sup> cada 7 días. Máxima dosis acumulativa: 200 unidades/m<sup>2</sup>(2, 20, 26, 59, 63).
- c) 10-15 mg/m<sup>2</sup> semanalmente hasta un máximo de 250 unidades(16).

### Toxicidad:

- 1) Gastrointestinal: Náusea y vómito(7, 33, 50). La anorexia es ocasional(7).
- 2) Reacciones alérgicas: Fiebres y escalofríos seguidos a la inyección(7, 20, 33, 59).
- 3) Pulmonar: Neumonía intersticial que conduce a fibrosis pulmonar(26, 33). Es infrecuente, pero puede ser una complicación mortal en algunos pacientes(59), por lo que será necesario monitorear la función pulmonar durante la terapia, y deberá ser interrumpida inmediatamente cuando se presenten signos radiográficos de daño pulmonar(7).

Indicaciones: Linfoma, carcinoma de células escamosas en la orofaringe y carcinoma testicular(7, 16, 20, 59, 63).

## MITOMICINA-C

Administración: Infusión intravenosa.

Dosificación: 0.05 mg/kg IV en los días 1-5 y 8-12. Repetir el ciclo después de un intervalo de dos a tres semanas siempre que no exista toxicidad en médula ósea o 10-20 mg/m<sup>2</sup> IV cada seis a ocho semanas(7).

Toxicidad:

- 1) Gastrointestinal: Náusea, vómitos y anorexia(7, 63).
- 2) Hematológica: Puede ser un problema si la supresión es acumulativa. En la mayoría de los casos hay un grado de leucopenia, trombocitopenia y anemia(7, 63).
- 3) Dermatológica: Alopecia, y si es inyectada perivascularmente irritación local(7, 63).

Indicaciones: Carcinoma mamario, carcinoma colorectal, adenocarcinoma gástrico, adenocarcinoma pulmonar(7).

PLICAMICINA (MITRAMICINA)

Administración: Intravenosa.

Dosificación: 0.025 mg/kg cada 24 horas por ocho a diez días, repetir cada 30 días. Administrar durante 4-6 horas. Diluir en solución salina(26).

Toxicidad: Síndrome hemorrágico (diatesis hemorrágica), fiebre y signos de gastroenteritis (náusea, vómitos y diarrea)(7, 63).

Indicaciones: Es un antibiótico sumamente tóxico que se ha empleado para tratar el carcinoma testicular. Actúa de forma muy similar a la dactinomicina. Ejerce un efecto hipocalcémico que puede ser el resultado de su acción directa sobre el hueso(2, 26).

## ESTREPTOZOTACINA

Esta droga tiene actividad anticancerosa que le permite ser clasificada como un agente alquilante o como un antibiótico antitumoral. Parece tener acción directa sobre la síntesis de ADN y en particular, la síntesis de pirimidina y sobre enzimas centrales de la gluconeogénesis(7). Goza de afinidad especial por las células B de los islotes de Langerhans (páncreas) debido a la estructura glucosamina en un extremo de la droga(2, 7). El efecto citotóxico *in vivo* parece ser predominantemente por alquilación(7).

Administración: Infusión intravenosa lenta para prevenir el dolor local(2).

### Dosificación:

- a) 500 mg/m<sup>2</sup> IV diariamente en los días 1-5 cada tres semanas. No administrar en animales con enfermedad renal recurrente(7).
- b) Se administra una vez semanalmente durante cuatro semanas en una cantidad de 1 g/m<sup>2</sup>, y se sigue administrando si se descubre respuesta(2).

### Toxicidad:

- 1) Gastrointestinal: Náusea y vómito poco tiempo después de la inyección. Hepatotoxicidad transitoria y diarrea(2, 7).
- 2) Hematológica: Anemia, leucopenia y trombocitopenia(7).
- 3) Metabólica: Hipoglucemia seguida después de la infusión(2, 7).
- 4) Renal: La droga es excretada solamente por vía renal y puede provocar necrosis tubular aguda, acidosis, glucosuria y aminoaciduria. Azotemia(2, 7).

Indicaciones: Carcinoma de las células de los islotes(2, 7).

## AGENTES HORMONALES:

El potencial de intervención hormonal en las neoplasias es grande. A diferencia de otros agentes quimioterapéuticos, las hormonas no son primordialmente medicamentos citotóxicos, y son por tanto, menos tóxicos para el paciente. Los agentes hormonales son más selectivos que los medicamentos citotóxicos en sus acciones(59). Estrógenos, progestinas, andrógenos, glucocorticoides y hormonas tiroideas se han usado en el tratamiento del cáncer, aunque, en esencia son únicamente paliativos, y su espectro antitumoral se limita a los tejidos sobre los que actúan las hormonas(2).

### Agentes corticosteroideos

Estos agentes tienen dos papeles importantes en el manejo de la neoplasia maligna: la destrucción directa de las células tumorales, y el manejo de las complicaciones secundarias de la enfermedad maligna como son la hipercalcemia, trombocitopenia y anemia hemolítica(7, 26).

### PREDNISONA Y PREDNISOLONA

Son los agentes hormonales más comúnmente usados. Penetran hacia el núcleo y afectan la producción de ARN. El mecanismo no está bien entendido. Son ciclo celular no específico(26). La prednisona es convertida a prednisolona por el hígado(63).

Dosificación: 10-40 mg/m<sup>2</sup> PO cada 24 horas por siete días, después 10-20 mg/m<sup>2</sup> cada 24-48 horas(26, 63).

Toxicidad: Tienen la ventaja de que no atraviesan la barrera hematoencefálica. Existe el riesgo de que los animales tratados desarrollen signos clínicos de hiperadrenocorticismos (Síndrome de Cushing) con la administración crónica(7, 20). Se puede presentar pancreatitis y diarreas(26, 50, 63). Se pueden presentar úlceras gástricas, osteoporosis y una mayor susceptibilidad a las infecciones(2).

Indicaciones: Neoplasias linforeticulares, mastocitomas, manejo de las complicaciones secundarias de la neoplasia y tumores cerebrales(20, 26, 46, 63).

#### DEXAMETASONA

Ciclo celular no específico.

Dosificación: 5-20 mg intralesional o 20-40 mg/m<sup>2</sup> IV o PO cada 7-14 días o cuando sea requerido(63).

Indicaciones: Tumores cerebrales y mastocitomas(63).

Se mencionan que no existen indicaciones primarias para el uso de glucocorticosteroides en los pequeños animales con cáncer en esta época. Por lo que las razones adicionales para prescribir los esteroides incluyen los síndromes paraneoplásicos (p.e., trombocitopenia inmunomediada y anemia hemolítica autoinmune), y la reducción de la inflamación asociada al tumor. A menudo los glucocorticosteroides son administrados por sus efectos para estimular el apetito. Sin embargo, los clínicos deberán estar siempre cautelosos de la inmunosupresión que estas drogas causan, especialmente en los pacientes con cáncer deprimidos inmunológicamente(20).

## Estrógenos

### DIETILESTILBESTROL

Entra al citoplasma y es transportado hacia el núcleo, donde la droga afecta al ARNm y la síntesis de proteínas. Es ciclo celular no específico(26).

#### Dosificación:

- a) 0.1-1 mg dosis total (perro) PO cada 24-48 horas(26).
- b) 1.1 mg/kg IM (dosificación máxima 25 mg) o 1 mg PO cada 72 horas(20, 63).
- c) 0.1-1 mg diariamente por solo tres semanas (perro)(33).

Toxicidad: Feminización, aplasia de médula ósea ocasional(26, 63). No recomendado para uso rutinario(20).

Indicaciones: Adenoma de glándulas perianales, hiperplasia y neoplasia prostática(26, 33, 63).

### AGENTES MISCELANEOS:

Existe un número de agentes con diferentes acciones que tienen una excelente actividad antitumoral. Estos incluyen: L-asparaginasa, Cis-platino, o,p'DDD e Hidroxiurea.

## L-ASPARAGINASA

La L-asparaginasa es una enzima (amidohidrolasa) producida a partir de diferentes tipos de bacterias, principalmente *E. coli*(7, 49, 54). Es una enzima que explota la inhabilidad de los linfoblastos para producir L-asparagina(32), causa hidrólisis de la L-asparagina con una rápida y completa depleción de las reservas circulantes del aminoácido(54) y convierte, por medio de la hidrólisis, a la asparagina en amonio y ácido aspártico(2, 7). Algunas células neoplásicas, particularmente las de origen linfóide, son susceptibles a la depleción extracelular de la asparagina(2, 54). La droga se ha utilizado ampliamente en el manejo de ciertas formas de linfomas y leucemias humanas. En el perro su uso fue inicialmente limitado por las reacciones anafilácticas que ocurrían después de la administración. Esto ha sido resuelto, y es una droga digna de consideración(7). Su mayor limitación es que la resistencia se desarrolla en forma rápida(7, 52). Es específico de la fase G<sub>1</sub>(63). La droga sólo inhibe a las células tumorales, no tiene efecto sobre las células normales(26).

Administración: Intramuscular, intravenosa, subcutánea o intraperitoneal. Debera premedicarse con antihistamínicos para evitar las reacciones anafilácticas(7, 63).

### Dosificación:

- a) 400 UI/kg IM semanal(7, 25).
- b) 10,000-20,000 UI/m<sup>2</sup> semanalmente o por mas tiempo dependiendo la respuesta(16, 46).
- c) 10,000-30,000 UI/m<sup>2</sup> IM o SC cada 1-4 semanas(20); también IV o IP cada 7 días o cuando sea necesario(26, 63).

### Toxicidad:

- 1) Gastrointestinal: Anorexia, náusea y vómitos(7, 33). La pancreatitis hemorrágica se observa raramente(7).

2) Reacciones alérgicas: La anafilaxis se manifiesta cuando la droga es administrada por vía IV o SC.

Estas reacciones se pueden prevenir si se administra DM(7, 33). Se incrementa el riesgo de anafilaxis con re-tratamientos(26).

3) Hematológica: Los defectos en la coagulación se han reportado, pero son usualmente subclínicos(7, 54).

Indicaciones: Linfomas y leucemia linfocítica aguda(7, 16, 20, 26, 32, 59, 63).

## CISPLATINO

El cisplatino es uno de un número de compuestos que se le ha encontrado actividad citotóxica antineoplásica cuando se usa para tratar una variedad de tumores malignos, tanto en medicina humana como veterinaria(7, 36). Es un complejo inorgánico formado por un átomo central de platino rodeado por dos átomos de cloro y dos grupos amonio. En fluidos con un alto contenido de ion cloruro (SSF o fluido extracelular), el cisplatino se mantiene intacto e inactivo. Esta forma, eléctricamente neutra, rápidamente se difunde a través de las membranas celulares. Dentro de la célula, el bajo contenido de cloruros del fluido intracelular permite la disociación de los iones de cloro de su estructura, volviéndose positivamente cargado (forma acuosa del cisplatino). Esta forma activa se enlaza covalentemente al ADN genómico, especialmente a los residuos de guanina, y produce entrecruzamiento inter e intrafilamentosos y ruptura similar al efecto de los agentes alquilantes bifuncionales. Este efecto se considera ciclo celular independiente. El daño irreparable al ADN resulta en la muerte celular cuando ocurre la mitosis(7, 26, 49).

### Administración:

a) Sistémica: Intravenosa.

b) Local:

-Instilación intracavitaria: Intervalos de 21 a 28 días han sido particularmente efectivos en los pacientes humanos para el tratamiento de efusiones pleurales malignas asociadas con tumores torácicos y abdominales(26, 27).

-Instilación intravesical: La instilación del cisplatino directamente hacia la vejiga ha sido efectiva en la prevención de recaídas de tumores vesicales superficiales. La toxicosis sistémica es rara, aunque la hipersensibilidad puede ser mayor que cuando se administra IV. Una dosis apropiada de 10-20 mg/m<sup>2</sup> diluidos a 1 mg/ml en SSF. Esta solución puede mantenerse en la vejiga hasta por dos horas, y llegar a repetirse a intervalos de 1 a 4 semanas(26, 27).

-Quimioterapia intralésional: Proporciona altas concentraciones sostenidas de la droga intratumoralmente, y es usado para el tratamiento de neoplasmas locales residuales o primarios no reseccionables. El colágeno de bovino purificado, aceite de sésamo y polímeros ácidos poliiláticos han sido usados como matrices que permiten una liberación sostenida de la droga(26, 27).

Dosificación:

- a) 60 mg/m<sup>2</sup> por goteo IV cada 3 a 5 semanas. El tratamiento con una diuresis salina antes y después de la administración de la droga es requerida(7, 16, 20).
- b) 50-70 mg/m<sup>2</sup> (1 mg/kg) por goteo IV por 6 horas(26, 32, 63).

Un método exitoso ha sido prehidratar a los pacientes con 0.9% NaCl a razón de 25 ml/kg/hr por 3 horas antes de la infusión de la droga. La droga se administra por infusión IV lenta durante un periodo de 15 minutos, y la infusión se continúa por otras tres horas a razón de 15 ml/kg. Un antiemético como la clorpromazina (0.5 mg/kg IV) es usualmente requerido 60 minutos después de la infusión para controlar el vómito inducido por la droga. El tratamiento es administrado a intervalo de 21 días(7). Había sido una tendencia el administrar manitol (18.5 g/l) junto con un índice de fluidos incrementados para promover la diuresis. Hoy se considera opcional(7, 26, 63).

**Toxicidad:** La mayor toxicidad asociada al cisplatino es la nefrototoxicidad. La induce en parte por reducir el índice de filtración glomerular y flujo sanguíneo renal, y por daño a los túbulos renales(7, 44, 47). La médula ósea no se ve seriamente afectada a menos que se utilice de manera prolongada. La toxicosis gastrointestinal se manifiesta con náusea, anorexia y emesis(7, 36, 47). Los gatos son mucho más sensibles que los perros a esta droga provocándoles edema pulmonar primario, por lo que esta droga no es usada en gatos(20, 26).

**Indicaciones:** Ha sido utilizado exitosamente en el manejo de carcinomas primarios y secundarios, en particular carcinomas de la cabeza y cuello, carcinomas vesicales y prostáticos y tumores testiculares y ováricos. Tiene un efecto significativo en el manejo del osteosarcoma canino(7, 20, 26, 27, 63).

A pesar de la importancia del cisplatino, su toxicidad ha limitado su uso. Con la intensa búsqueda de nuevos análogos se ha llegado al desarrollo de compuestos activos de platino con eficacia similar pero toxicidad reducida comparados con el cisplatino. El CARBOPLATINO es la primer droga comercialmente disponible que cumple con estos criterios. Es menos tóxico. La mielosupresión es la toxicidad que limita la dosis, y la toxicosis gastrointestinal es ligera. Por ser menos tóxico que el cisplatino, puede ser administrado a animales con enfermedad renal preexistente si las dosis son reducidas. El espectro del carboplatino en perros aún no es bien conocido(27).

#### MITOTANE (o,p-DDD)

Es un derivado de los insecticidas de hidrocarburo clorinados y produce destrucción de la zona fascicular y reticular de la corteza adrenal, pero abarcará la zona medular si se administra a altas dosis(7). No es específico del ciclo celular(59).

**Administración:** Oral.

Dosificación: 50 mg/kg PO diariamente a efecto, y después, 50 mg/kg PO una vez a la semana(16, 20, 25, 26, 46, 63).

Toxicidad:

- 1) Gastrointestinal: Anorexia, náuseas, vómitos y diarrea(7, 33, 50, 59).
- 2) Se puede presentar insuficiencia adrenocortical, depresión del SNC, erupciones cutáneas, albuminuria e hipertensión(16, 20, 33, 63).

Indicaciones: Hiperplasia cortical adrenal y neoplasmas corticoadrenales(16, 20, 46, 59, 63). La mayoría de los perros que tienen hiperadrenocorticismo dependiente de la hipófisis con hiperplasia adrenal bilateral, por lo general, responden a la terapia con Mitotane(12).

## HIDROXIUREA

Inhibe las síntesis de ADN sin interferir con el ARNm y la síntesis de proteínas. Es específico de la fase S(26, 63).

Administración: Oral.

Dosificación:

- a) 1 g/m<sup>2</sup> PO dividido en dos tomas al día hasta alcanzar el efecto deseado, entonces disminuir la dosis(63).
- b) 50 mg/kg PO tres días/semana en perros.  
25 mg/kg PO tres días/semana en gatos(20).
- c) 50 mg/kg diariamente a efecto.  
80 mg/kg cada tres días(16).

d) 500 mg/m<sup>2</sup> PO cada 12 horas por 7 a 10 días a efecto, entonces disminuir a 500 mg/m<sup>2</sup> PO cada 24 horas hasta que sea necesario(26).

**Toxicidad:**

- 1) Vómitos, náusea y anorexia(16, 33, 50).
- 2) Hematológica: Leucopenia, trombocitopenia y anemia(16, 20, 26).

**Indicaciones:** Policitemia vera y leucemia granulocítica crónica(16, 20, 26, 63).

## RESISTENCIA

El fracaso de la quimioterapia puede deberse a una elección inapropiada de la droga para un tipo tumoral en particular, y a un programa y dosificación inapropiado. Ocasionalmente la quimioterapia no funcionará simplemente porque el paciente no puede tolerar los efectos secundarios del tratamiento. Pero al parecer la razón más importante en el fallo de la quimioterapia probablemente sea el desarrollo de resistencia a las drogas por las células tumorales(7). El por qué se desarrolla resistencia en un paciente, pero no en otro es desconocido(20).

La resistencia puede ser pronosticada utilizando un sistema in vitro que determina la sensibilidad de las células de origen tumoral añadiendo los agentes antineoplásicos a un cultivo de tejido tumoral. El ensayo es análogo al cultivo y pruebas de sensibilidad de agentes antimicrobianos usadas para determinar los compuestos efectivos para el tratamiento de infecciones bacterianas. Desafortunadamente, el alto costo y las dificultades para cultivar las células tumorales impiden el uso de este sistema(20).

La resistencia a las drogas, como su nombre lo implica, es la habilidad de una célula tumoral para sobrevivir a la acción de una droga antineoplásica(7). Existen dos tipos de resistencia: la intrínseca y la adquirida. En la resistencia intrínseca existe una habilidad inherente para resistir (oponerse) la acción de la droga sin haber estado expuesta anteriormente a la misma. La resistencia adquirida implica que la exposición a la droga ha inducido la resistencia. El proceso es similar al presentado por las bacterias hacia los antibióticos. Inicialmente, cuando un tumor es pequeño, la mayoría, si no es que todas, las células serán sensibles al agente administrado. Algunas células solo serán afectadas subletalmente por la droga, por lo que, serán capaces de reparar el daño. La exposición adecuada a la droga debida a una pobre perfusión o dosificación inapropiada son ejemplos de exposición subletal a las drogas(7, 20).

Uno de los más importantes descubrimientos en los años más recientes ha sido la identificación de una glicoproteína de la membrana celular presente en las células tumorales resistentes. Se le denomina P-glicoproteína (P-gp), y es una molécula presente en la superficie celular normal de una variedad de tejidos, incluyendo al hígado, riñón, adrenales y el tracto gastrointestinal de todas las especies estudiadas hasta ahora, incluyendo al perro. La P-gp previene la acumulación intracelular de compuestos antineoplásicos por bombeo de éstos agentes hacia afuera de la célula en cuanto éstos atraviesan la membrana (actúa como una barrera de permeabilidad hacia los agentes antineoplásicos). Una gran variedad de neoplasias resistentes a las drogas manifiestan la P-gp(20, 27). La resistencia a las drogas conferida por la P-gp tiene mayor importancia clínica porque las antraciclinas y los alcaloides de la Vinca son las dos clases de drogas más a menudo afectadas. Por lo tanto, cuando la resistencia clínica es reconocida hacia la droga de una de estas clases, es probable que el tumor será resistente al otro grupo de drogas, incluso aún sin haber tenido exposición previa al agente. Esto se refiere a veces como resistencia pleiotrópica(7, 20, 27).

La P-gp es codificada por regiones específicas del genoma. Estos genes son conocidos como genes de resistencia múltiple a las drogas (RMD), y en las células con una resistencia a las drogas más grandes, existen múltiples copias de éstos genes(20, 27).

Clinicamente la RMD es aparente en tumores donde la recurrencia o recaída es insensible a todas las clases de drogas después de una respuesta inicial alentadora. Esto se ejemplifica con el linfoma canino tratado inicialmente con prednisolona, que reduce efectivamente la masa tumoral. Lo más importante, sin embargo, es el potencial de la prednisolona de activar los genes RMD. Por ésta razón, éstas células mostrarán RMD a drogas como la vincristina, ciclofosfamida y adriamicina(7). Es importante notar que la resistencia cruzada no se extiende usualmente a los agentes alquilantes y metabolitos(27).

Otro modelo de amplificación adaptativa de los genes que contienen resistencia a las drogas por las células tumorales es el ejemplo del Metotrexato (MTX). Las células resistentes al MTX producen grandes cantidades de una enzima, dihidrofolato reductasa (DHFR). El MTX es un inhibidor competitivo de esta enzima la abundancia de la DHFR supera el bloqueo del MTX. Las células resistentes codifican la DHFR, lo que permite una sobre producción de la enzima. La glutaminación del MTX dentro de la célula reduce el flujo de la droga a través de la membrana celular. Algunas células resistentes han disminuido la poliglutaminación del MTX que es un medio para que la droga pueda salir rápidamente de la célula(20, 27).

Otros mecanismos importantes de resistencia adquirida a los quimioterapéuticos incluyen la activación defectuosa de la droga (metabolismo), reparación del DNA alterado y combinación de nucleótidos alterados intracelularmente(7, 20).

Un concepto crucial en el entendimiento de la resistencia a los quimioterapéuticos está basado en el fenómeno de mutación espontánea de las células neoplásicas. Las células malignas están continuamente mutando. Es esta inestabilidad genética la que les confiere su comportamiento de malignidad a estas células y les proporciona un genotipo altamente resistente(20). El desarrollo de resistencia a las drogas es un punto apremiante en la quimioterapia antineoplásica. La facilidad aparente con la que algunos tumores, particularmente de tipo proliferativo, llegan a ser tolerantes a las drogas comúnmente disponibles, es una causa de una gran preocupación(7).

### QUIMIOTERAPIA DE COMBINACION

Aunque los pacientes pueden verse beneficiados por el empleo de un medicamento quimioterapéutico único, más a menudo existen ventajas con el uso de medicamentos múltiples en combinación(59). El uso de drogas en combinación para el tratamiento del cáncer ha mejorado favorablemente los tiempos de remisión y supervivencia en varias neoplasias. Las combinaciones de drogas están diseñadas para producir lesiones bioquímicas a diferentes niveles en la célula tumoral, que tienen como objetivo el disminuir la producción y disponibilidad de productos vitales específicos para el crecimiento numeral y su replicación(63).

Las drogas antineoplásicas destruyen una fracción constante de células tumorales presentes, con independencia del número total de células. La fracción destruida por una droga es independiente de la destruida por otra. Las drogas pueden emplearse en combinación para atacar partes concretas del ciclo celular. Se escogerán de manera que tengan toxicidades principales diferentes, limitando así la toxicidad de cualquier tipo y permitiendo que cada droga se utilice en una dosis completa o cerca de la misma(2, 59, 63). En el siguiente protocolo se ejemplifica el uso de la quimioterapia de combinación:

Tratamiento de Linfoma Canino con COP																
DROGAS	SEMANAS															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16 etc
Vincristina 0.75 mg/m <sup>2</sup> IV	X	X	X	X			X			X			X			X
Ciclofosfamida 250 mg/m <sup>2</sup> PO	X			X			X			X			X			X
Prednisona PO	1 mg/kg/día hasta semana 4				1 mg/kg/48 hrs después											

La Vincristina es administrada sin tomar en cuenta el número de leucocitos.

La Ciclofosfamida es administrada si la cuenta de granulocitos es > 3,000/microlitros. La segunda dosis es disminuida en un 25% si el conteo granulocítico en el día 7 es < 1,000/microlitro. Si la cititis se presenta, el clorambucil sustituye a la ciclofosfamida a una dosis de 0.8 mg/kg PO en los días en los que la ciclofosfamida es rutinariamente administrada.

Tomado de Morgan, R. V.: Handbook of small animal practice, 1988.

Los programas de tratamientos intermitentes permiten un ataque intensivo sobre la neoplasia y un periodo de descanso para la recuperación de las células normales antes del siguiente tratamiento(59).

A nivel bioquímico, las combinaciones pueden actuar por inhibición secuencial, concurrente o complementaria, y pueden diseñarse protocolos basados en estas interacciones de la droga. No obstante, parece que hasta la fecha, los regimenes combinados mas fructiferos han sido por naturaleza empiricos, empleando drogas conocidas como individualmente activas contra el tumor, y entonces se combinan con otras drogas para optimizar el tratamiento(59, 63). No todas las combinaciones tienen efectos sinérgicos. Además, el orden en que son administradas las drogas puede determinar que los resultados sean antagonicos o aditivos(2).

A continuación se exponen unos principios de la quimioterapia de combinación:

1. Emplear drogas que sean eficaces como agentes aisladas.
2. Emplear medicamentos con diferentes mecanismos de acción.
3. Emplear drogas con diferentes toxicidades.
4. Cada droga se empleará en el momento del ciclo celular en que ejerza su máximo efecto.
5. Emplear un programa de tratamiento intermitente.

Apéndice 1. NOMBRE COMERCIAL Y SINONIMOS DE LAS DIFERENTES DROGAS ANTINEOPLASICAS EN PERROS Y GATOS.

DRUGA	NOMBRE COMERCIAL	SINONIMOS
Ciclofosfamida	Cytoxan, Neosar, Endoxana, Procytox, Genoxal <sup>®</sup> , Cicloten <sup>®</sup>	CPM, CTX, CYT
Clorambucil	Leukeran <sup>®</sup>	
Melfalan	Alkeran <sup>®</sup>	Mostaza de L-fenilalanina, L-Sarcosina, L-PAM
Mecloretamina	Mustargen	Mostaza nitrogenada, HN <sub>2</sub> , Mustina
Tiotepa	Thiotepa <sup>®</sup>	Trifluorotiofosforamida
Busulfan	Myleran <sup>®</sup>	
Dacarbazina	DTIC-Dome	DTIC, DIC, Imidazol carboxamida
Carbustina	BiCNU	BCNU, BCN
Lomustina	CeeNU	CCNU, CCN, Cicloetil nitrosurea
Semustina		Metil-CCNU, Metil-CNU
Metotrexato	Metotrexate, Foley, Mexate, Ledertraxate <sup>®</sup>	Ametoptina, MTX
5-Fluorouracilo	Fluorouracil <sup>®</sup> , Efidex crema, Adrucil, Efidix ungüento <sup>®</sup>	5-FU
Citarabina	Cytosar-U	Citosina arabinósido, Ara-C
6-Mercaptopurina	Purinethol <sup>®</sup>	6-MP
6-Tioguanina	Thioguanine	6-TG

## Continuación. Apéndice 1.

Azatiopirina	Imuran	
Vincristina	Oncovin <sup>*</sup> , Vincasar	Leurocristina, VCR, LCR
Vinblastina	Velbe <sup>*</sup> , Alkaban-AQ, Velban, Velsar	Vincalucoblastina, VLB
Etopósido	Vepesid	VP16-213
Dactinomicina	Cosmegen	Actinomicina-D
Doxorrubicina	Adriamicina, Rubex, Adriablastina <sup>*</sup>	Hidroxi-daunomicina HCl Hidroxi-daunorrubicina HCl, ADR
Epirubicina	Epirubicin	4'-Epi-Doxorrubicina
Daunorrubicina	Cerubidina	Daunomicina, Rubidomicina, Daunoblastina
Mitoxantrone	Novantrone <sup>*</sup>	
Bleomicina	Blenoxane, Blenoxan <sup>*</sup>	
Mitomicina-C	Mutamyacin	Aneticona
Plicamicina	Mithracin	Mitramicina
Estrepto-zotacina	Zanosar	Estrepto-zocina
Asparaginasa	Elspar, Leunase	L-Asparaginasa, Coloaspasa, A-ase, ASN-ase
Cisplatino	Platinol	cis-Platino II, cis-DDP, CDDP, cis-Diaminodichloroplatino
Carboplatino	Paraplatino	
Mitotane	Lysodren	o,p'-DDD, Ortho paraDDD
Hidroxiurea	Hidrea	

\* Disponible en México.

Apéndice 2. QUIMIOTERAPIA RECOMENDADA PARA ALGUNAS NEOPLASIAS.

NEOPLASIA	DROGAS RECOMENDADAS
Carcinoma de células escamosas	5-Fluorouracilo, Ciclofosfamida
Queratocantoma	5- Fluorouracilo
Tumor de células basales	5-Fluorouracilo, Ciclofosfamida
Tumor de glándulas perianales	Dietilestilbestrol
Tumor de glándulas sebáceas	5- Fluorouracilo
Tumores melanocíticos	Doxorrubicina, Dacarbazina
Mastocitoma	Corticoesteroides, Ciclofosfamida, Vincristina, Vinblastina, Metotrexate
Tumor venéreo transmisible	Vincristina, Ciclofosfamida, Metotrexate, Prednisona
Linfoma cutáneo (micosis fungoides)	Mecloroetamina
Adenocarcinoma mamario	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Metotrexate, 5-Fluorouracilo
Neoplasia linfóide felina	Ciclofosfamida, Prednisona, Vincristina, Citarabina, Clorambucil, Metotrexate, Doxorrubicina, L-asparaginasa
Linfoma felino	Doxorrubicina, 6-Tioguanina, Daunomicina
Reticuloendoteliosis felina y leucemia monocítica	Prednisona, Citarabina
Linfoma canino	Ciclofosfamida, Vincristina, Citarabina, Prednisona, Doxorrubicina, L-asparaginasa, Clorambucil, Metotrexate
Mieloma múltiple o macroglobulinemia	Melfalan, Prednisona, Clorambucil
Leucemia granulocítica aguda	Doxorrubicina, Citarabina, 6-Tioguanina
Leucemia mielógena crónica	Busulfán, Hidroxiurea

Continuación. Apéndice 2.

Leucemia linfocítica aguda	Vincristina, Prednisona
Leucemia Linfocítica crónica	Clorambucil
Policitemia rubra vera	Hidroxiurea
Sarcoma osteogénico	Doxorrubicina, Metotrexate, Cisplatino
Plasmocitoma gástrico	Ciclofosfamida, Melfalan, Prednisona
Carcinoma pancreático	5- Fluorouracilo
Insulinoma	Estreptozaocina
Adenocarcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma	5- Fluorouracilo, Metotrexate
Mesotelioma	Ciclofosfamida
Carcinoma de células transicionales de vejiga o uretra	Cisplatino
Tumor de células de Sertoli	Vinblastina, Ciclofosfamida, Metotrexate
Neoplasia prostática	Estrógenos
Tumores cerebrales	Corticoesteroides, Citarabina
Neoplasias tiroideas	Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Metotrexate
Hiperadrenocorticismo dependiente de la hipófisis	Mitotane

---

Tomado de Theilen, G. H.: Veterinary Cancer Medicine, 1987.

### CONCLUSIONES

A pesar de que la quimioterapia antineoplásica tiene muchos años de haber sido conocida, aún existen pocas expectativas para su utilización, sobre todo si hablamos de nuestro país; esto debido a los altos costos y tiempos prolongados de tratamiento, así como también de que no llegan a curar al paciente en todos los casos, si no que sólo producen alivio y prolongan la calidad de vida del mismo, razón por la cual la mayoría de los dueños toma la decisión final de eutanasiar a su mascota. Como médicos tenemos la responsabilidad de conocer más sobre el tema, y tomarla en cuenta como una opción verdadera sobre los diversos padecimientos neoplásicos. Tenemos la obligación de mencionar la posibilidad de esta terapia haciendo énfasis en sus ventajas y desventajas. La quimioterapia en la actualidad es considerada una modalidad predominantemente utilizada para tratar la enfermedad neoplásica maligna o diseminada, y dependiendo el sitio primario y la extensión de la neoplasia, la quimioterapia puede llegar a ser curativa o paliativa.

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

LITERATURA CITADA

1. ALLEMAN, A. R.; Harvey, J. W.: Morphologic effects of Vincristine on canine bone marrow cells. Veterinary Clinical Pathology, 21:4, 128-129 (1992).
2. BOOTH, N. H.; McDonald, L. E.: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Vol. II, Ed. Acribia, España, 1987.
3. BORTNOWSKI, H. B.; Rosenthal, R. C.: Preclinical evaluation of L-asparaginase and Methotrexate administered at intermediate doses in dogs. American Journal of Veterinary Research, 52:10, 1991, 1656-1658 (1991).
4. BREITSCHWERDT, E. B.: Nephrology and Urology. Contemporary Issues in Small Animal Practice. Vol. 4, Churchill Livingstone, E.U.A., 1986.
5. CALVERT, C. A.; Leifer, C. E.; MacEwen, G.: Vincristine for treatment of transmissible venereal tumor in the dog. Journal of the American Veterinary Medical Association, 181:2, 163-164 (1982).
6. CARLYLE, J. T.; Duncan, H. R.: Patología veterinaria. vol. 1, Ed. Hemisferio Sur, Argentina, 1990.
7. CHANDLER, E. A.: Canine Medicine and Therapeutics. 3a. ed., Blackwell Scientific Publications, Inglaterra, 1991.
8. CLARK, W. G.; Brater, C.: Farmacología Médica de Goltz. 13a. ed., Ed. Mosby, España, 1993.
9. COUTO, C. G.: Management of complications of cancer chemotherapy. Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice, 20:4, 1037-1053 (1990).

10. DAVIS, L. E.: Manual de Terapéutica de los Pequeños Animales. Sahyá Editores, España, 1987.
11. DORMAN, D. C., Coddington, K. A., Richardson, R. C.: 5-Fluorouracil toxicosis in the dog. Journal of Veterinary Internal Medicine, 4:5, 254-257 (1990).
12. FELDMAN, E. C., Nelson, R. W.: Endocrinología y reproducción canina y felina. Ed. Inter-Médica, Argentina, 1991.
13. GILLYCK, A.; Spiegle, M.: Dacarbazine treatment of malignant melanoma in a dog. Canadian Veterinary Journal, 28:4, 204 (1987).
14. GOLDEN, D. L.; Langston, V. C.: Uses of Vincristine and Vinblastine in dogs and cats, Journal of the American Veterinary Medical Association, 123:9, 1114-1117 (1988).
15. GOODMAN, J. S.: Las bases farmacológicas de la Terapéutica. 7a. ed., 3a. reimpresión, Ed. México-Panamericana, México, 1990.
16. GORMAN, N. T.: Oncology. Contemporary Issues in Small Animal Practice. Vol. 6, Churchill Livingstone, E.U.A., 1986.
17. HAHN, K. A.: Vincristine sulfate as single-agent chemotherapy in a dog and a cat with malignant neoplasms, Journal of the American Veterinary Medical Association, 127:4, 504-505 (1990).
18. HAHN, K. A.; Morrison, W. B.: Safety guidelines for handling chemotherapeutic drugs, Veterinary Medicine, 86:11, 1094-1099 (1991).

**TESIS SIN PAGINACION**

**COMPLETA LA INFORMACION**

19. HAMMER, A. S.; Couto, C. G.: Adjuvant chemotherapy for sarcomas and carcinomas, Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice, 20:4, 1015-1035 (1990).
20. HELFAND, S. C.: Principles and applications of chemotherapy, Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice, 20:4, 987-1013 (1990).
21. HOHENHAUS, A. E.; Matus, R. E.: Etoposide (VP-16). Retrospective analysis of treatment in 13 dogs with lymphoma, Journal of Veterinary Internal Medicine, 4:5, 239-241 (1990).
22. JURADO, V. A.: Urgencias Oncológicas, 5a. Jornada Médica, Depto. de Medicina y Zootecnia para pequeñas especies de la F.MVZ (U.N.A.M.), México, 59-72 (1990).
23. KALANT, H.: Principles of Medical Pharmacology. 5a. ed., B.C. Decker Inc., E.U.A., 1989.
24. KATZUNG, B. G.: Farmacología Básica y Clínica. Ed. El Manual Moderno, México, 1984.
25. KIRK, R. W.: Terapéutica Veterinaria. Práctica Clínica en Pequeñas Especies. 4a. impresión, Ed. C.E.C.S.A., México, 1988.
26. KIRK, R. W.: Current Veterinary Therapy X. Small Animal Practice. W.B. Saunders Company, E.U.A., 1989.
27. KIRK, R. W.: Current Veterinary Therapy XI. Small Animal Practice. W.B. Saunders Company, E.U.A., 1992.
28. KNAPP, D. W.; Richardson, R. C.; DeNicola, D. B.; Long, G. G.; Blevins, W. E.: Cisplatin toxicity in cats, Journal of Veterinary Internal Medicine, 1:1, 29-35 (1987).

29. KRAWIEC, D. R.: Canine bladder tumors. The incidence, diagnosis, therapy and prognosis, Veterinary Medicine, 86:1, 47-54 (1991).
30. KRUTZFELDT, W.(Director General): Vademecum Farmacéutico. 2a. ed. Reza editores, México, 1993.
31. LAING, E. J.; Miller, C. W.; Cochrane, S. M.: Treatment of Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in five dogs, Journal of the American Veterinary Medical Association, 193:2, 233-236 (1968).
32. LOAR, A.S.: Principios de Oncología Clínica Veterinaria, 5a. Jornada Médica. Depto. de Medicina y Zootecnia para Pequeñas Especies de la F-MVZ (U.N.A.M.), México, 84-159 (1990).
33. MORGAN, R. V.: Handbook of Small Animal Practice. Churchill Livingstone, E.U.A., 1988.
34. NELSON, R. W.; Couto, C. G.: Essentials of Small Animal Internal Medicine. Ed. Mosby, E.U.A., 1992.
35. OGILVIE, G. K.; Cockburn, C. A.; Tranquilli, W. J., Reschke, R. W.; Weigel, R. M.: Hypotension and cutaneous reactions associated with intravenous administration of Etoposide in the dog, American Journal of Veterinary Research, 49:8, 1367-1370 (1988).
36. OGILVIE, G. K.; Moore, A. S.; Curtis, C. R.: Evaluation of Cisplatin-induced emesis in dogs with malignant neoplasia:115 cases (1984-1987), Journal of the American Veterinary Medical Association, 195:10, 1399-1402 (1989).

37. OGILVIE, G. K.; Reynolds, H. A.; Richardson, R. C.; Withrow, S. J.; Norris, A. M.; Henderson, R. A.; Klausner, J. S.; Fowler, J. D.; McCaw, D.: Phase II evaluation of Doxorubicin for treatment of various canine neoplasms, Journal of the American Veterinary Medical Association, 195:11, 1580-1583 (1989).
38. OGILVIE, G. K.; Richardson, R. C.; Curtis, C. R.; Witrow, S. J.; Reynolds, H. A.; Norris, A. M.; Henderson, R. A.; Klausner, J. S.; Fowler, J. D.; McCaw, D.: Acute and short-term toxicoses associated with the administration of Doxorubicin to dogs with malignant tumors, Journal of the American Veterinary Medical Association, 195:11, 1584-1587 (1989).
39. OGILVIE, G. K.; Obradovich, J. E.; Elmslie, R. E.; Vail, D. M.; Moore, A. S.; Curtis, C. R.; Straw, R. C.; Dickinson, K.; Cooper, M. F.; Withrow, S. J.: Toxicoses associated with administration of Mitoxantrone to dogs with malignant tumors, Journal of the American Veterinary Medical Association, 198:9, 1613-1617 (1991).
40. OGILVIE, G. K.; Obradovich, J. E.; Elmslie, R. E.; Vail, D. M.; Moore, A. S.; Straw, R. C.; Dickinson, K.; Cooper, M. F.; Withrow, S. J.: Efficacy of Mitoxantrone against various neoplasms in dogs, Journal of the American Veterinary Medical Association, 198:9, 1618-1621 (1991).
41. OGILVIE, G. K.; Elmslie, R. E.; Cecchini, M.; Walters, L. M.; Pearson, F. C.: Use of biological extract of *Serratia marcescens* to decrease Doxorubicin-induced myelosuppression in dogs, American Journal of Veterinary Research, 53:10, 1787-1790 (1992).
42. OGILVIE, G. K.; Straw, R. C.; Jameson, V. J.; Walters, L. M.; Lafferty, M. H.; Powers, B. E.; Withrow, S. J.: Evaluation of single-agent chemotherapy for treatment of clinically evident osteosarcoma metastases in dogs:45 cases (1987-1991), Journal of the American Veterinary Medical Association, 202:2, 304-306 (1993).

43. OGLIVIE, G. K.; Moore, A. S.; Obradovich, J. E.; Elmslie, R. E.; Vail, D. M.; Straw, R. C.; Salmon, M. D.; Klein, M. K.; Atwater, S. W.; Ciekot, P. E.; LaRue, S. M.; Peaston, A.; Withrow, S. J.: Toxicoses and efficacy associated with administration of Mitoxantrone to cats with malignant tumors, Journal of the American Veterinary Medical Association, 202:11, 1839-1844 (1993).
44. OGLIVIE, G. K.; Straw, R. C.; Jameson, V. J.; Walters, L. M.; Lafferty, M.; Powers, B. E.; Henkel, S.; Withrow, S.: Prevalence of nephrotoxicosis associated with a four-hour saline solution diuresis protocol for the administration of Cisplatin to dogs with naturally developing neoplasms, Journal of the American Veterinary Medical Association, 202:11, 1845-1848 (1993).
45. O'KEEFE, D. A.; Schaeffer, D. J.: Hematologic toxicosis associated with Doxorubicin administration in cats, Journal of the Veterinary Internal Medicine, 6:5, 276-282 (1992).
46. OWEN, L. N.: Identifying and treating cancer in geriatric dogs, Veterinary Medicine, 86:1, 55-66 (1991).
47. PAGE, R.; Matus, R. E.; Leifer, C. E.; Loar, A.: Cisplatin, a new antineoplastic drug in veterinary medicine, Journal of the American Veterinary Medical Association, 186:3, 288-290 (1985).
48. POSTORINO, N. C.; Susaneck, S. J.; Withrow, S. J.; Macy, D. W.; Harris, Ch.: Single agent therapy with Adriamycin for canine lymphosarcoma, Journal of the American Animal Hospital Association, 25:2, 221-225 (1989).
49. PLUMB, D. C.: Veterinary Drug Handbook. Pharma-Vet Publishing, E.U.A., 1991.
50. RAY, P. A.; Thatcher, C. D.; Swecker, W. S.: Nutritional management of dogs and cats with cancer, Veterinary Medicine, 87:12, 1185-1193 (1992).

51. RODRIGUEZ, R.: Vademécum Académico de Medicamentos, Tomo I. U.N.A.M., México, 1984.
52. RODRIGUEZ, R.: Vademécum Académico de Medicamentos, Tomo II. U.N.A.M., México, 1984.
53. ROGERS, K. S.: L-Asparaginase for treatment of lymphoid neoplasia in dogs, Journal of the American Veterinary Medical Association, 124:11, 1626-1630 (1989).
54. ROGERS, K. S.; Barton, C. L.; Benson, P. A.; Green, R. A.: Effects of single dose L-Asparaginase on coagulation values in healthy dogs and dogs with lymphoma, American Journal of Veterinary Research, 53:4, 580-584 (1992).
55. ROGERS, K. S.: Understanding the process of cancer metastasis, Veterinary Medicine, 88:3, 218-226 (1993).
56. ROSENTHAL, R. C.: The impact of pharmacokinetics on cancer chemotherapy, Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 18:6, 1133-1139 (1988).
57. ROSENTHAL, R. C.: Clinical applications of Vinca alkaloids, Journal of the American Veterinary Medical Association, 172:11, 1084-1086 (1981).
58. ROSENTHAL, R. C.; Michalski, D.: Storage of expensive anticancer drugs, Journal of the American Veterinary Medical Association, 128:1, 144-146 (1991).
59. SLATER, D. H.: Textbook of Small Animal Surgery. Vol. 2, 2a. ed. W.B. Saunders Company, E.U.A., 1993.
60. SMITH, C. M.; Reynard, A. M.: Farmacología. Ed. Médica-Panamericana, Argentina, 1993.

61. SITTES, D. P.: *Inmunología Básica y Clínica*. 7a. ed. Ed. El Manual Moderno, México, 1993.
62. SUSANECK, S. J.: Doxorubicin therapy in the dog, Journal of the American Veterinary Medical Association, 182:1, 70-72 (1983).
63. THEILEN, G. H.: *Veterinary Cancer Medicine*. 2a. ed. Lea and Febiger, E.U.A., 1987.
64. THOMSON, R. G.: *Anatomía Patológica General Veterinaria*. Ed. Acribia, España, 1986.
65. TONETTI, M.; Astroff, A. B.; Satterfield, W.; De Flora, A.; Benatti, U.; De Loach, J. R.: Pharmacokinetic properties of Doxorubicin encapsulated in glutaraldehyde-treated canine erythrocytes, American Journal of Veterinary Research, 52:10, 1630-1634 (1991).
66. TRIGO, F. J.; Mateos, A.: *Patología General Veterinaria*. 2a. ed., U.N.A.M., México, 1987.
67. VICTORIA, J. M.: Riesgos en el manejo médico de las drogas antineoplásicas, 5a. Jornada Médica. Depto. de Medicina y Zootecnia para Pequeñas Especies de la F-MVZ (U.N.A.M.), México, 23-29 (1990).
68. YOXALL, A. T.: *Pharmacological Basis of Small Animal Medicine*. Blackwell Scientific Publication, Gran Bretaña, 1979.