

2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

LINFOSARCOMA CANINO EN LA MODALIDAD DE: PEQUEÑAS ESPECIES

TRABAJO FINAL ESCRITO DE LA PRACTICA PROFESIONAL SUPERVISADA PARA LA OBTENCION DEL TITULO DE MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA PRESENTA: FRANCISCO JOSE ALVAREZ BERGER

ASESOR DEL TRABAJO:

DRA. ROSA MARIA PARAMO RAMIREZ

MEXICO, D. F. A 25 DE FEBRERO DE 1999



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

271789



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

TRABAJO FINAL ESCRITO DE LA PRÁCTICA PROFESIONAL SUPERVISADA

LINFOSARCOMA CANINO

**EN LA MODALIDAD DE:
PEQUEÑAS ESPECIES**

**PRESENTADO ANTE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS PROFESIONALES
DE LA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

POR:

FRANCISCO JOSÉ ALVAREZ BERGER

ASESOR DEL TRABAJO:

DRA. ROSA MARIA PÁRAMO RAMÍREZ

MÉXICO D.F. A 25 DE FEBRERO DE 1999

LINFOSARCOMA CANINO

AGRADECIMIENTOS

Con eterno agradecimiento a la
Universidad Nacional Autónoma de México y a la
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

DEDICATORIAS

A mis padres por todo
El apoyo que me han brindado

CONTENIDO

	Página
1.- Resumen	1
2.- Introducción	2
3.- Linfosarcoma Canino	3
• Etiología	3
• Clasificación histológica	4
• Hallazgos clínicos	6
• Diagnóstico y establecimiento del grado clínico	10
• Factores pronósticos para el pretratamiento	19
• Tratamiento y pronóstico	23
- Quimioterapia con un solo agente	26
- Protocolos combinados	31
- Terapia de rescate	47
- Otras modalidades de tratamiento	48
- Tratamiento del linfosarcoma alimentario	51
- Tratamiento del linfosarcoma primario del sistema nervioso central	51
- Tratamiento del linfosarcoma cutáneo	51
4.- Casos clínicos	54
• Caso 1	54
• Caso 2	61
• Caso 3	70
• Caso 4	77
• Conclusión de los casos clínicos	82
5.- Discusión	84
6.- Conclusiones	87
7.- Literatura citada	90

- 1.- RESUMEN

ALVAREZ BERGER FRANCISCO JOSÉ. Linfosarcoma Canino: Práctica Profesional Supervisada en la Modalidad de Pequeñas Especies (bajo la supervisión de: Dra. Rosa María Páramo Ramírez)

El linfosarcoma es el tumor hematopoyético más común en el perro. La causa es desconocida aunque existe una marcada predisposición racial en padecerla. Por medio de su clasificación histológica, se ha visto una mejor respuesta en los tumores clasificados de grado alto con origen de células T. La presentación más común es la multicéntrica, y los signos más consistentes son una linfadenopatía generalizada, una hepatomegalia y una esplenomegalia. Se puede presentar en cualquier órgano con tejido linfoide, dando otras presentaciones que son la alimentaria, la mediastínica y la extranodal. Para el diagnóstico se debe realizar una evaluación completa, sin embargo el diagnóstico definitivo esta dado por la biopsia del tejido implicado. El linfosarcoma es una de las neoplasias con mayor respuesta a la quimioterapia, los protocolos quimioterapéuticos con mayor eficacia son los protocolos combinados por varios agentes quimioterapéuticos.

2.-INTRODUCCIÓN

El término de linfosarcoma o linfoma maligno, se refiere a una neoplasia de linfocitos malignos en médula ósea, linfonódulos, hígado, bazo o en cualquier otro órgano con tejido linfoide. El linfosarcoma es una de las neoplasias más susceptibles a los protocolos quimioterapéuticos, estos, en la mayoría de los casos alteran la progresión de la enfermedad, prolongando la calidad de vida de los pacientes.

En 1832 Thomas Hodgkin, fue el primero en clasificar los tumores del sistema linfático en el hombre. En 1871, Bilroth propuso el término de linfoma maligno para nombrar una malignidad en el sistema linforeticular. El primer reporte de una leucemia en perros fue hecho por Siedamgrotsky en Alemania en 1872. Desde ese momento hasta la fecha, el linfoma o linfosarcoma y la leucemia en el perro han sido enfermedades consideradas de gran importancia en medicina veterinaria tanto en la clínica como en el ámbito científico. Los tumores hematopoyéticos y del sistema linfático son las neoplasias que con mayor frecuencia son reconocidos en la práctica y son un reto tanto en el diagnóstico como en su tratamiento. La importancia científica del linfosarcoma, es debida a que este tipo de neoplasias sirven como modelo en el estudio de los efectos sistémicos del cáncer, así mismo, al ser una de las neoplasias más sensibles a la quimioterapia, ha servido como modelo de estudio en la respuesta a diversos fármacos y protocolos quimioterapéuticos.

3.- LINFOSARCOMA CANINO

- **Etiología**

El linfosarcoma es uno de los tumores malignos más comunes en el perro, y es el tumor hematopoyético que se presenta con más frecuencia en esta especie. Tiene una incidencia de 6 a 30 casos de cada 100,000 perros al año (1, 2, 3, 4, 5). Presentándose con más frecuencia en ciertas razas como Boxer, Terrier escocés, Basset hound, Airedale terrier, Chow chow, Pastor alemán, French poodle, San Bernardo, Bulldog inglés, Beagle y Cobrador dorado, mientras que existe una menor incidencia en otras como Pomeranian, Dachshound y Cocker spaniel (1, 6). Para la raza Boxer existe una mayor predisposición que para otras razas, el riesgo para desarrollar linfoma es de hasta diez veces más que las demás razas en conjunto (2). Es poco común en perros jóvenes, afectando principalmente a perros de edad media.

La causa del linfosarcoma se desconoce, se sugieren factores genéticos como parte de su etiología, pero otros factores tanto ambientales como infecciosos, también pueden estar relacionados. Los factores ambientales asociados al desarrollo de cáncer en humanos, también se han relacionado con el desarrollo del linfosarcoma en el perro. Se ha sugerido que la exposición con algunos herbicidas, notablemente al ácido 2,4diclorofenoxiacético, se asocia con un riesgo incrementado de los perros a padecer linfosarcoma. Se demostró que el riesgo para desarrollar linfosarcoma en perros es de dos veces mayor cuando el propietario ha aplicado este herbicida más de cuatro veces al año en su propiedad (1, 2, 3). La hipótesis de que algún retrovirus esté involucrado en la presentación del linfosarcoma no se ha confirmado, aunque si se han encontrado partículas virales con características similares a las de retrovirus en cultivos de tejido de linfosarcoma canino (3). La exposición a campos magnéticos de baja frecuencia creados por corrientes eléctricas, se ha reportado como una causa de incremento en el riesgo de desarrollo de linfosarcoma en el perro, aunque aún existe controversia sobre este tema (7). También se han reportado aberraciones

cromosomales en el linfosarcoma canino, pero estas anomalías no se han detectado de manera consistente (3). Las alteraciones en el sistema inmune como la trombocitopenia inmunomediada se ha asociado con un riesgo mayor en el desarrollo de linfosarcoma canino (3, 6), en humanos se ha observado un mayor riesgo de presentar cáncer linfoproliferativo en personas con inmunosupresión, así como los pacientes con trasplante de órganos presentan un mayor riesgo en desarrollar un linfosarcoma (3).

- **Clasificación Histológica**

La clasificación del linfosarcoma ha sido un problema de largo debate, y que no ha sido resuelto en oncología veterinaria ni humana. Durante los años, varias clasificaciones basadas en parámetros anatómicos, citológicos, histopatológicos y/o inmunológicos han sido elaboradas, sin embargo, ninguna ha sido la ideal (8).

La importancia de la clasificación de un tumor, reside en la necesidad de formular un pronóstico adecuado y en crear grupos homogéneos para la aplicación de un protocolo quimioterapéutico adecuado para cada grupo determinado (8).

Los sistemas de clasificación histológica para el linfosarcoma humano basados en la apariencia microscópica (nodular, folicular y difusa), han sido aplicados para el perro. Aunque esto no ha sido de gran utilidad en el perro debido a que la mayoría de los casos en esta especie presentan un patrón difuso, el patrón nodular es mínimo, y el patrón folicular es poco común (1).

El esquema de clasificación histológica de Rappaport (9) se basa en el criterio morfológico, grado de diferenciación celular y patrones histológicos del tumor (1). Desgraciadamente este esquema no ha sido útil en medicina veterinaria con respecto a la predicción de la respuesta en la terapia y supervivencia (1, 3).

El esquema de clasificación histológica de Kiel (9) clasifica al linfosarcoma en grado alto y bajo y está basado en parte por conceptos inmunológicos (1). Esta clasificación considera tanto morfología como inmunofenotipo celular. En perros con linfosarcoma, se ha visto un mayor periodo de supervivencia y un mayor número de remisión, cuando presentan tumores con grado alto (9).

La clasificación histológica de Lukes-Collins (9), que asocia características inmunológicas junto con estructurales y citológicas, ha tenido bastante aceptación en pacientes humanos, debido a su correlación con tiempo de supervivencia y la respuesta al tratamiento. Para la clasificación, se utilizan marcadores de superficie de la membrana celular para reconocer el origen de los linfocitos, subdividiendo al linfosarcoma en tipo celular U, B, T, histiocíticos e inclasificables. Las células U (indiferenciadas), son linfocitos que por sus características antigénicas, no pueden ser asignados al tipo celular B o T. Con esta clasificación se ha observado que la mayoría de las presentaciones multicéntricas y alimentarias son de origen celular B, mientras que la mayoría de las presentaciones mediastínicas y cutáneas tienen su origen en células T (8, 10).

Un nuevo esquema de clasificación histológica desarrollado por el National Cancer Institute llamado Working Formulation (NCI-WF) tiene un mayor uso en oncología veterinaria que los esquemas humanos previos de clasificación. Este utiliza un índice mitótico y características clínicas para clasificar los tumores en grado bajo, intermedio o alto (1). El patrón histológico que comúnmente se observa en perros con linfosarcoma, es el difuso con un índice mitótico alto de grado intermedio a alto (1, 3, 9, 11). Usando el sistema de clasificación NCI-WF se evaluaron 285 tumores en el perro, donde el 66.3 % fueron de grado alto, un 28.4 % intermedio y solamente un 5.3% de grado bajo (11). Igual que en el sistema Kiel, se han observado tiempos de supervivencia más largos en perros que presentan tumores de grado alto (8, 9).

- **Hallazgos Clínicos**

El linfosarcoma al caracterizarse como una proliferación maligna de células linfoides, puede presentarse en cualquier órgano que contenga tejidos linfoides, por ejemplo linfonódulos, timo, sistema alimentario y piel (12).

En el linfoma canino se reconocen diferentes presentaciones clínicas, y la enfermedad se clasifica de acuerdo a la distribución anatómica. Se reconocen cuatro clasificaciones anatómicas, que son multicéntrica, alimentaria, mediastínica (tímica) y extranodal (renal, sistema nervioso central y cutáneo. Sin embargo, independientemente del sitio de origen, la enfermedad finalmente puede diseminarse e involucrar otros tejidos linfoides y no linfoides, particularmente el bazo, hígado y médula ósea (1).

Más de un 84 % de los casos de linfosarcoma en el perro son multicéntricos, ocupando el alimentario el segundo lugar con menos del 7 %, seguido del extranodal con menos del 7 % y mediastínico con menos del 2 % (1).

El linfosarcoma multicéntrico se caracteriza por presentar múltiples linfonódulos involucrados en distintas áreas del cuerpo (1, 2). Si la linfadenopatía es marcada, puede causar una obstrucción mecánica de los vasos linfáticos y sanguíneos causando edema en miembros y hocico. El volumen de los linfonódulos palpables es de 2 a 10 veces más de lo normal, y a la palpación se encuentran irregulares en forma, móviles, sólidos, y sin dolor (8). La hepatomegalia, la esplenomegalia o la infiltración a la médula ósea pueden o no estar presentes. Los perros afectados con esta distribución de la enfermedad, generalmente son de edad media, y la presentación de la linfadenomegalia es repentina en uno o más linfonódulos sin presencia de dolor (1). Se puede encontrar una distensión abdominal secundaria a la esplenomegalia o hepatomegalia. Otros signos clínicos no específicos incluyen letargia, fiebre, anorexia, vómito y pérdida de peso. La presencia de una hipercalcemia ha sido reportada en 10 al 20% de los casos con linfosarcoma multicéntrico (2, 3).

Los pacientes con linfosarcoma alimentario, suelen presentarse como una masa solitaria o bien de manera difusa en el tracto gastrointestinal. Los linfonódulos mesentéricos, el hígado y el bazo, pueden o no estar involucrados. Por lo general, estos pacientes se presentan con obstrucción o mala absorción u otros signos gastrointestinales como vómito, diarrea, anorexia y melena (1).

En la forma mediastínica de linfosarcoma, generalmente se encuentran involucrados con mayor frecuencia los linfonódulos mediastínicos craneales que el timo. La efusión pleural es común, haciendo que se produzcan signos clínicos como disnea, tos, regurgitación, intolerancia al ejercicio y disfagia. Puede presentarse una compresión a la vena cava anterior, produciendo edema generalizado en cuello y cara (1). La hipercalcemia es más común en esta presentación que en otras, encontrándose hasta en un 40 % de los casos (2). Los pacientes hipercalcémicos, presentan poliuria, polidipsia, anorexia, vómito, diarrea, constipación, debilidad, depresión y arritmias cardíacas (1).

El linfosarcoma extranodal, incluye todas las demás formas: renal, nervioso, cutáneo, cardíaco y ocular. Los signos clínicos pueden ser inespecíficos (letargia, anorexia, pérdida de peso, poliuria, polidipsia) o específicos al órgano o sistema involucrado. Los linfonódulos regionales, pueden o no estar implicados (1).

- **Linfosarcoma cutáneo:** El linfosarcoma cutáneo abarca del 3 al 8 % de los linfosarcomas reportados en el perro, y tiende a presentarse en perros con 9.5 años de edad en promedio. Las razas que presentan una mayor predisposición son: Cocker spaniel inglés, Bulldog, Terrier escocés, Weimaraner, y Cobrador dorado (1), aunque puede presentarse en cualquier raza.

Se clasifica en epiteliotrópico (presencia de linfocitos neoplásicos en la epidermis), que tiende a tener un origen de células T, y no epiteliotrópico (presencia de linfocitos neoplásicos en la dermis) con origen generalmente de células B. El linfosarcoma cutáneo epiteliotrópico se clasifica en tres: micosis

fungoides, síndrome de Sézary y reticulosis pagetoide, siendo la micosis fungoide la presentación más común en el perro.

El *linfosarcoma cutáneo* se caracteriza por la infiltración de linfocitos neoplásicos en cualquier área de la piel, y puede ocurrir como una forma primaria o bien como resultado de la diseminación de otras áreas anatómicas (1). Es muy fácil confundir el diagnóstico por su presentación clínica tan variable y porque puede asemejarse con otras enfermedades cutáneas. En ocasiones los pacientes son presentados para una segunda opinión después de haber estado en terapias con antibióticos, baños bactericidas o esteroides, que no han sido exitosas a causa de un diagnóstico erróneo (1).

Las lesiones pueden ser aisladas o generalizadas, e incluyen nódulos, placas, pústulas, úlceras, eritroderma, despigmentación o dermatitis exfoliativa. El tamaño de las áreas afectadas va desde pequeñas (milímetros) hasta grandes placas o nódulos (varios centímetros). Inicialmente aparecen lesiones coalescentes, parches eritematosos con alopecia y escaras en cara y cabeza que progresan al tronco. Esta forma progresa a placas eritematosas circulares a irregulares, algunas con ulceración central y formación de costras en bordes mucocutáneos. El prurito es variable. Tanto los parches como las placas pueden sufrir regresión y reaparecer tiempo después, o progresar a una forma más agresiva, apareciendo nódulos de tamaño variable, solitarios o múltiples, firmes, elevados, de color rojo oscuro, brillosos, con escalas o ulcerados, y con exudado seroso que tiende a formar costras (1). Si las costras son removidas, la piel se observa hemorrágica e hiperémica. Es común encontrar infecciones bacterianas secundarias, que ocasionan un mayor prurito y mal olor. En este estado el progreso hacia los linfonódulos u otros órganos puede ocurrir (1).

En más de un tercio de los casos, la cavidad oral está involucrada, presentando lesiones en forma de nódulos o placas eritematosas en mucosa, encías y labios (1, 3).

Los perros con presentación epiteliotrópica tienden a tener un mayor tiempo de supervivencia que los que presentan un linfosarcoma cutáneo no epiteliotrópico.

En un estudio, los perros con presentación epiteliotrópica alcanzaron una supervivencia de 334 días con tratamiento y de 79 días sin tratamiento, mientras que los perros con presentación no epiteliotrópica alcanzaron 173 días con tratamiento y 40 días sin tratamiento (1).

- **Linfosarcoma del sistema nervioso central:** La presentación en el sistema nervioso puede afectar tanto al sistema nervioso central como al periférico, siendo más común en el sistema nervioso central. Los signos clínicos asociados con esta presentación incluyen convulsiones y anomalías neurológicas multifocales. Puede existir una compresión en la médula espinal, causando paresis o parálisis (1).
- **Linfosarcoma ocular:** El linfosarcoma ocular es el tumor secundario más común en el perro (14). En un 33% a 37% de los casos de linfosarcoma se encuentran cambios oftalmológicos (1), este estimado puede ser bajo debido a que no en todos los estudios publicados se han evaluado a los pacientes oftalmológicamente, sin embargo, se ha observado que la implicación ocular es el segundo signo que se presenta con mayor consistencia en el linfosarcoma multicéntrico después de la linfadenopatía (14). Los cambios clínicos oftalmológicos reportados en los perros con linfosarcoma incluyen uveítis anterior, panuveítis, hemorragia retinal, infiltrados conjuntivales, queratitis intersticial, engrosamiento del iris, hipema, hipopión, sinequia posterior, glaucoma y signos posteriores como masas coroidales, hemorragia intrarretinal y subretinal, desprendimiento retinal e infiltración al nervio óptico (1, 14). La hemorragia intraocular se da como resultado de enfermedades asociadas como anemia, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada u otras coagulopatías, o bien puede ser causada por leucocitosis altas que provocan una hiperviscosidad sanguínea resultando en una trombosis, hipoxia e isquemia, y por lo tanto dañando la pared de los vasos sanguíneos, permitiendo la hemorragia (14). Es posible que la evaluación de la extensión del daño ocular

pueda dar un pronóstico importante, así como ser de gran ayuda para las indicaciones terapéuticas. Y al menos las lesiones oculares deben ser diagnosticadas y evaluadas en su presentación, ser monitoreadas y tratadas sintomáticamente cuantas veces sea necesario para la mejoría y conservación de la vista (14).

- **Diagnóstico y Establecimiento del Grado Clínico**

El linfosarcoma es una enfermedad sistémica, sin embargo es importante determinar la extensión de la enfermedad en los distintos órganos e identificar condiciones secundarias o no relacionadas que necesitan ser tratadas o controladas antes de instituir una terapia adecuada (2). Se deben de realizar varios procedimientos para establecer el diagnóstico definitivo y el grado clínico del linfosarcoma. El diagnóstico se basa normalmente en los resultados de los datos clínicos, incluyendo la biopsia donde se demuestra la presencia de células linfoides malignas (cuadro 1).

Existen distintos grados clínicos en la presentación de la enfermedad, para clasificarlos, se evalúa la extensión de la enfermedad, presencia de signos paraneoplásicos, y/o la existencia de una enfermedad oculta (1, 3, 4). En esta clasificación se reconoce si los signos de enfermedad sistémica están presentes o no (3). Se utiliza el esquema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para su clasificación (cuadro 2) (1, 2, 3, 15). Esta se basa en los resultados del examen físico, resultados de pruebas de laboratorio, estudios imagenológicos, evaluación citológica de aspirados con aguja fina de tejidos linfoides y médula ósea afectados, evaluación histológica de tejidos linfoides afectados, biopsia de médula ósea y evaluación oftalmológica. Si se encuentran presentes signos sistémicos del sistema nervioso central, el examen de líquido cefalorraquídeo debe ser realizado. Aunque un aspirado con aguja fina de un linfonódulo puede dar un diagnóstico de linfosarcoma, una biopsia de tejido debe ser realizada para confirmar el diagnóstico y para clasificar histológicamente al tumor (1).

El establecimiento del grado clínico de la enfermedad es de importancia para el clínico, para que este pueda seleccionar un protocolo quimioterapéutico adecuado, así como para la determinación de un pronóstico acertado. Es de gran importancia distinguir entre linfosarcoma y otras enfermedades que pueden estar asociadas con linfadenomegalias (1, 3, 15, 16) (cuadro 3). En un estudio de 448 perros con linfadenomegalia, 37 % de los perros presentaron una variedad de enfermedades, que involucraban a los linfonódulos, distintas a linfosarcoma (1).

El laboratorio clínico es de gran utilidad para encontrar signos paraneoplásicos. La anemia es una de las anormalidades más comunes que se encuentran asociadas con el linfosarcoma, presentándose por arriba de un 38 % de los casos (1). Esta generalmente es de tipo normocítica, normocrómica, no regenerativa (anemia de enfermedad crónica), y aunque no se ha encontrado una causa clara de esta, la anemia puede ser secundaria a una inflamación crónica asociada a la enfermedad, a un tiempo de vida disminuido de los eritrocitos, a un metabolismo anormal de hierro o bien a una respuesta disminuida de la médula ósea a la eritropoyetina. La presencia de una anemia leucoeritroblástica en conjunto con el persistente uso de quimioterapéuticos puede perpetuar el estado no regenerativo. También puede presentarse una anemia hemolítica inmunomediada con o sin trombocitopenia (1).

CUADRO 1**PROCEDIMIENTOS SUGERIDOS PARA ESTABLECER UN DIAGNOSTICO Y EL GRADO DE LINFOSARCOMA EN PERROS Y GATOS**

1. Evaluación de laboratorio
 - Conteo de células sanguíneas
 - Conteo plaquetario
 - Perfil bioquímico
 - Urianálisis
 - Aspirado de médula ósea y biopsia
 - Aspirado y biopsia de linfonódulo
 2. Imagenología
 - Radiografías torácicas
 - Radiografías abdominales
 - Ultrasonografía (abdominal y/o torácica)
 3. Evaluaciones adicionales
 - Examinación oftalmológica
 - Examinación de líquido cefalorraquídeo^a
 - Frotis, aspiraciones citológicas, y/o biopsias
 - De sitios adicionales críticos para completar
 - El diagnóstico.
 - FeLV y FIV^b
-

^aSólo si están presentes signos nerviosos relacionados con linfosarcoma

^bLeucemia Viral Felina e Inmunodeficiencia Viral Felina (gatos solamente)

(1).

CUADRO 2
CLASIFICACIÓN DE GRADOS CLÍNICOS DE
LINFOSARCOMA EN PERROS Y GATOS POR LA
ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

- Grado I
 Cuando un solo linfonódulo o tejido linfoide de un solo órgano se encuentra implicado (excluyendo médula ósea^a)
 - Grado II
 Cuando una cadena nodular se encuentra implicada con o sin un sitio extranodal afectado como las tonsilas.
 - Grado III
 Implicación generalizada de todos los linfonódulos.
 - Grado IV
 Implicación del hígado y/o bazo con o sin los grados I a III.
 - Grado V
 Manifestación en sangre periférica, implicación de la médula ósea con o sin grados I a IV.
 - Subgrado a
 Sin signos sistémicos.
 - Subgrado b
 Con signos sistémicos.
-

^aLa implicación de médula ósea automáticamente corresponde a grado V.
(1).

Una trombocitopenia se reporta por arriba del 58 % de los casos en los perros con enfermedades linfoproliferativas (1), esta generalmente está causada por una disminución en la producción plaquetaria secundaria a una invasión directa a la médula ósea (mieloptosis) y una capacidad disminuida de la médula para producir megacariocitos (1, 3). Es común que una trombocitopenia inmunomediada ocurra en perros con linfosarcoma. Por otro lado, la trombocitopenia, puede ser un signo de una coagulopatía intravascular diseminada, siendo esta, una complicación que pone en riesgo la vida del paciente (2). *Otros mecanismos causantes de una declinación plaquetaria incluyen el secuestro y/o un requerimiento plaquetario incrementado (1).*

Las variaciones en el conteo total leucocitario ocurren en la mayoría de los casos, en un estudio de 24 perros, se presentó leucopenia en un 19 % y leucocitosis en un 32 % (1). La linfopenia puede ser causada por el estrés de la enfermedad, pero también se pueden encontrar conteos de leucocitos normales o leucocitosis. Si esta última se presenta, se debe realizar una evaluación morfológica de los linfocitos, si se encuentran linfoblastos circulantes implica que la médula ósea se encuentra involucrada y por lo tanto en un grado clínico V de la enfermedad, correspondiendo a un mal pronóstico de remisión. Si hay un conteo linfocítico elevado y la médula ósea se encuentra involucrada, pero no se encuentran otros signos clínicos, la enfermedad es designada como leucemia linfoide (2, 5). La infiltración a la médula ósea se ha reportado en sólo un 50% aproximado de los estudios realizados, lo que refleja una inconsistencia de la evaluación de la misma, y en la mayoría de los estudios, no se reporta específicamente si se evaluó esta o no, además de que los resultados varían dependiendo del método de muestreo utilizado (1).

Los pacientes con linfoma se encuentran inmunosuprimidos, por lo tanto son susceptibles a padecer infecciones del tracto urinario, por lo que si el urianálisis sugiere una infección, una antibioterapia debe ser administrada junto con la quimioterapia (2).

CUADRO 3**DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES DE
LINFADENOMEGALIA EN PERROS Y GATOS**

1. Causas Infecciosas
 - Bacterianas
 - Virales
 - Parasitarias
 - Rickettsias
 - Micóticas sistémicas
 2. Cáncer-Asociadas
 - Linfosarcoma
 - Carcinoma o sarcoma metastásico
 - Desórdenes mieloproliferativos o linfoproliferativos
 3. Causas Inmunomediadas
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Artritis reumatoide
 - Poliartritis proliferativa crónica^a
 4. Causas Inflamatorias
 - Hiperplasia linfoide reactiva
 5. Causas Misceláneas
 - Síndrome hipereosinofílico^a
 - Ideopático^a
-

^aPrincipalmente en gatos

(1).

La hipercalcemia es un signo paraneoplásico común asociado al linfosarcoma canino. Se ha reportado en un 10 % a 40 % de los perros con este tumor (1). Los mecanismos propuestos para la hipercalcemia en perros con linfosarcoma incluyen una osteólisis localizada y una hipercalcemia humoral maligna. La osteólisis localizada puede ser producida por una infiltración directa y una resorción de hueso por factores activadores de osteoclastos, que son producidos y liberados por células tumorales. Estas sustancias han sido identificadas como interleucinas, factor de necrosis tumoral, linfoquinas, factores estimuladores de clonación o interferón y (2). La hipercalcemia humoral es el mecanismo que comúnmente produce hipercalcemia en perros con linfosarcoma (1), se piensa que ocurre secundaria a la producción inducida por el tumor de un péptido relacionado a la hormona de la paratiroides (PTHrP), que estimula una resorción ósea osteoclástica. En un 20 % de los casos de perros con linfosarcoma, se encuentra PTHrP en circulación. Los diagnósticos diferenciales de hipercalcemia incluyen errores de laboratorio (especialmente si el suero es hiperlipidémico), perros jóvenes en crecimiento (normalmente presentan niveles de calcio elevados), hiperalbuminemia (elevación falsa de niveles séricos), falla renal aguda, toxicidad por vitamina D, enfermedades granulomatosas (ej. micóticas), enfermedad primaria osteolítica, hiperadrenocorticismos y osteoporosis (2). La hipercalcemia se caracteriza clínicamente por anorexia, pérdida de peso, debilidad muscular, letargia, poliuria, polidipsia y en raras ocasiones depresión del sistema nervioso central y coma (12). Cuando esta se presenta, se pueden detectar elevaciones en nitrógeno ureico y creatinina sérica. Si la hipercalcemia es confirmada, el mediastino debe ser evaluado críticamente, debido a que el linfosarcoma mediastínico comúnmente se asocia con hipercalcemia, mas que cualquier otro tipo de linfosarcoma, aunado a que generalmente los tumores mediastínicos son de tipo de células T, que presentan un pronóstico más pobre (1). Para la reducción de las concentraciones de calcio sérico puede utilizarse una diuresis con solución salina, furosemina o terapia con prednisona. El uso de prednisona sólo debe ocurrir después de confirmarse el diagnóstico de linfosarcoma.

Si se realiza una electroforesis de las proteínas séricas, se puede encontrar, en un 5% a 6% de los casos, elevación de IgG, IgA o IgM producida por linfocitos malignos tipo

B. La alteración de las proteínas séricas puede causar un síndrome de hiperviscosidad (viscosidad > 5.5) y una proteinuria de Bence-Jones (8). La hiperviscosidad puede causar diatesis hemorrágica, signos nerviosos (demencia, ataques de apoplejía y coma) causados por una hipoxigenación cerebral, así como lesiones oculares. Una proteinuria Bence-Jones marcada induce a una insuficiencia renal y una necrosis tubular secundaria (8).

Otras anomalías de laboratorio y signos paraneoplásicos asociados con linfoma incluyen caquexia, elevada producción de eritropoyetina e hipoglucemia (2).

En pacientes con hepatomegalia se pueden detectar elevaciones en los valores de las enzimas hepáticas en sangre, implicando la presencia de linfoma en el hígado, esto debe tomarse en cuenta para el tratamiento, debido a que el uso de ciclofosfamida en pacientes con afección hepática puede no ser prudente, ya que esta es metabolizada en su forma activa por el hígado (1).

La radiología es una herramienta de gran ayuda para determinar la extensión de la enfermedad. En un estudio de 75 perros, 72 (85%) presentaron anomalías detectadas con radiografías (1). Las radiografías torácicas revelaron un aumento de tamaño de los linfonodos retroesternales o taqueobronquiales, infiltrados pulmonares, masas mediastínicas, y/o efusión pleural. Las anomalías detectadas en radiografías abdominales incluyeron un aumento de tamaño del hígado, bazo, linfonodos ilíacos, y/o efusión abdominal. La ultrasonografía abdominal también es de gran ayuda para confirmar anomalías en el tamaño de los órganos, textura y estructura, y para confirmar el aumento de tamaño de los linfonodos internos. Así como para identificar el sitio de áreas para tomar biopsias. Si una biopsia de una masa mediastínica es considerada, particularmente si se encuentra presente una efusión pleural, el uso del ultrasonido provee una adecuada guía y una relativa seguridad en obtener una muestra de tejido o fluido. Así mismo, la ultrasonografía es de gran utilidad en el caso de que se sospeche de una implicación del tracto gastrointestinal (2).

Es de gran importancia la elaboración rutinaria de aspirados y biopsias de médula ósea en perros con linfosarcoma aunque no sean detectadas anomalías en frotis de sangre periférica. En un estudio de 53 perros se encontró que 30 perros con linfosarcoma multicéntrico eran leucémicos, si un frotis de sangre periférica, biopsias de médula ósea y aspirados de esta eran realizadas. Solamente en 15 de 30 se observaron anomalías en sangre periférica, 18 de 30 se detectaron en aspirados de médula ósea y 29 de 30 en biopsia de médula ósea (1). La presencia de prolinfocitos y linfoblastos en circulación sanguínea en perros con linfosarcoma indican la implicación de la médula ósea, aunque es importante señalar que este tipo de células pueden ser observadas en parasitismos gastrointestinales, anemia hemolítica inmunomediada y otras enfermedades inmunomediadas (3).

Aunque la evaluación citológica de la aspiración con aguja fina de un linfonódulo o de un órgano afectado revela un diagnóstico clínico de linfosarcoma, la biopsia del tejido debe ser realizada. Una biopsia o la remoción total de un linfonódulo tienen un mayor valor diagnóstico y pronóstico que frotis citológicos solos, debido a que en la biopsia se conserva la arquitectura del linfonódulo para ser evaluada proveyendo una mayor cantidad de tejido para su análisis. Los hallazgos citológicos proporcionan una gran ayuda en la elección del protocolo quimioterapéutico, así como para el establecimiento del pronóstico. La fenotipificación permite la identificación de diferentes tipos celulares (1), en general linfosarcomas de linfocitos pequeños difusos, linfocitos no hendidos difusos e inmunoblásticos tienen un fenotipo de células B. Los linfosarcomas linfoblásticos tienden a tener un fenotipo de células T. Aproximadamente, un 25% de los linfosarcomas presentan un fenotipo de células T y estos tienden a tener un pronóstico menos favorable (1).

En el caso de linfosarcoma alimentario es muy importante obtener una muestra sin alcanzar el lumen intestinal pero obteniendo suficiente tejido, debido a la dificultad en la diferenciación entre linfosarcoma y enteritis linfocítica proliferativa, por lo que las biopsias endoscópicas son inadecuadas debido a lo superficial de la muestra (3).

La evaluación citológica de fluido cefalorraquídeo, fluido torácico, y aspirado de una masa intracavitaria son indicados en pacientes con presentación de signos en sistema nervioso central, efusión pleural o una masa intratorácica, respectivamente (3). El análisis del líquido cefalorraquídeo es diagnóstico en un 88% de los casos con implicación del sistema nervioso central. Las características del líquido cefalorraquídeo incluyen conteos elevados de leucocitos, siendo de un 95% a 100% células linfoides anormales, y niveles de proteína elevados de 34 a 310 mg/dl (normal <20 mg/dl) (3).

Para el linfosarcoma cutáneo, el diagnóstico depende de la biopsia, muestras de 3-4 mm deben ser tomadas de las lesiones más representativas e infiltradas, pero no infectadas. Por medio de la inmunohistoquímica para marcadores celulares, se debe identificar si el tumor es de origen de células T o B.

Una nueva técnica con gran potencial para la identificación de una neoplasia es a través de la evaluación de la actividad del telómero. Los telómeros son estructuras especializadas de secuencia de DNA altamente conservada y repetida que constituyen el final de los cromosomas. Debido a la naturaleza de la replicación de DNA, estas secuencias se acortan con cada división celular. Esto actúa como un reloj mitótico que gobierna el envejecimiento natural de las células normales (1). La actividad anormal del telómero se ha reportado en células neoplásicas de los perros y ha sido investigada como un blanco quimioterapéutico y como un marcador diagnóstico de las neoplasias (1). La actividad del telómero puede ser de gran ayuda para identificar la diferencia entre linfocitos normales y anormales especialmente en fluidos.

- **Factores Pronósticos para el Pretratamiento**

Los factores pronósticos son variables que influyen independientemente la respuesta y duración de esta para un tratamiento particular (1). La búsqueda para identificar un grupo constante de factores pronósticos que pueda ayudar al clínico para determinar el

tiempo de supervivencia o la duración de remisión, ha ocurrido tanto en medicina veterinaria como en humana (1, 2, 3, 9, 13). Algunas de las variables evaluadas en medicina veterinaria con significado pronóstico incluyen sexo, estado neutro, edad, peso corporal, raza, grado clínico OMS, subgrado OMS, administración previa de corticosteroides, condiciones paraneoplásicas, respuesta inicial a la quimioterapia, anormalidades cromosómicas y clasificación histológica (1, 9, 11, 13, 16). Desafortunadamente, ninguno de los factores físicos y clínicos evaluados han sido constantemente asociados con el pronóstico dado, aunque se ha detectado que los factores que normalmente afectan de manera negativa a una remisión y tiempo de supervivencia son: subgrado B, presencia de hipercalcemia, implicación de linfonódulos mediastínicos, fenotipo celular T, e implicación cutánea, nerviosa o renal.

- **Grado clínico:** Se ha sugerido que los perros que presentan una menor extensión de la enfermedad (grado clínico I a III) tienen mayor probabilidad de alcanzar una remisión completa, o bien un mayor tiempo de remisión y supervivencia que perros con grado clínico IV o V. Así mismo los pacientes que presentan un subgrado b tienen un periodo menor de remisión y supervivencia (2).
- **Hipercalcemia:** Los pacientes que presentan hipercalcemia son considerados en un subgrado clínico b (2).
- **Sexo.** Se ha encontrado que las hembras presentan un tiempo de remisión y supervivencia significativamente más largo que los machos (2).
- **Peso corporal:** Los perros con un peso menor a 15 kg presentan un mayor tiempo de supervivencia que perros más pesados (2).
- **Tipo histológico:** Los pacientes con linfosarcomas de grado alto tienen una mayor probabilidad de alcanzar una remisión completa, que los que presentan un grado intermedio o bajo (2).
- **Terapia previa con esteroides:** La administración de glucocorticoides previa a otros agentes quimioterapéuticos, puede enmascarar una enfermedad avanzada que tendría un peor pronóstico, y es posible que una corticoterapia previa

induzca una resistencia a fármacos múltiple por parte de las células malignas (2).

Los dos esquemas de clasificación que demuestran una mejor promesa para establecer un criterio pronóstico en perros con linfosarcoma son el NCI-WF y el de Kiel (1, 9, 11). En un estudio donde se evaluaron 138 perros con linfosarcoma, se determinó que los perros con grado alto en el sistema de clasificación de Kiel (9), frecuentemente presentaron remisiones completas pero una duración más corta de remisión en comparación con los perros clasificados con un grado bajo (1). Y al evaluar los mismos perros con la clasificación NCI-WF, los perros con grado alto de linfosarcoma presentaron un tiempo de supervivencia más largo comparado con perros con grado bajo de tumor (9). Estos resultados han sido inconsistentes en otros estudios, la mayoría de estos acuerdan que dentro del número de perros que alcanzan una remisión, los clasificados con grado bajo de linfosarcoma responden pobremente a la quimioterapia, mientras que los perros con grado alto de linfosarcoma responden bien, sin embargo el tiempo de supervivencia es similar en ambos grupos.

En humanos se ha utilizado el estudio de regiones organizadas nucleolares argirofílicas (AgNORs) para determinar el diagnóstico y pronóstico. Las regiones nucleolares organizadas (NORs) son cadenas de DNA en el nucleolo de las células que contienen genes de ARN ribosomal. La configuración o número de NORs son el reflejo de la actividad celular y nuclear, así mismo se utilizan como marcadores para la síntesis proteica que se relaciona con la velocidad en la proliferación celular. Las NORs se visualizan con microscopía como puntos en el nucleolo utilizando tinciones de plata (AgNORs). En un estudio reciente para demostrar el significado de la frecuencia de las AgNORs en 55 perros con linfosarcoma, se determinó que mientras mayor sea el número de AgNORs presentes, mayor tiempo de duración de la remisión y supervivencia. Las AgNORs pueden ser evaluadas en muestras histológicas o en frotis citológicos obtenidos por aspiración con aguja fina (1).

La inmunofenotipificación de tumores de perros con linfosarcoma puede ser de ayuda en el pronóstico. De 151 especímenes de linfosarcoma evaluados, 71% fueron tipo celular B y 22% tipo celular T. El tiempo de remisión y el de supervivencia fueron distintos para ambos tipos, la media para la etapa libre de enfermedad fue de 56 días para el tipo celular T y de 168 para el tipo celular B, y el de supervivencia fue de 159 días para el tipo celular T y de 335 para el tipo celular B (1).

La glicoproteína P es una proteína transmembránica encontrada tanto en tejidos normales como en malignos y funciona como una bomba de expulsión removiendo sustancias no deseadas por la célula. La sobreexpresión de la glicoproteína P juega un papel importante en el fenómeno de resistencia a fármacos. En un estudio de 58 perros con linfosarcoma, se evaluó la expresión de la glicoproteína P previa a la administración de la quimioterapia, después de la recaída y a la muerte, donde se observó que el nivel de expresión de la glicoproteína P previo a la quimioterapia fue inversamente relacionada con la remisión y tiempo de supervivencia, así mismo este nivel fue inversamente relacionado con el tiempo entre la recaída y la muerte (1, 12).

El tiempo de duplicación de una población celular (T_{pot}) puede ser determinada utilizando una citometría de flujo de células tumorales marcadas para determinar matemáticamente la fracción de células que sintetizan ADN. Se demostró, en un grupo de 55 perros con grado III y IV de linfosarcoma tratado con una quimioterapia idéntica, que si el T_{pot} calculado resulta mayor que la media, se puede predecir un tiempo libre de enfermedad más corto (1).

En los perros con linfosarcoma se presentan errores en la segregación cromosomal que dan como resultado una amplificación de genes, promoviendo el desarrollo de malignidad. En análisis citogénicos en la metafase de linfocitos muestran cambios repetitivos. Se ha visto que en perros con trisomía del par 13 tienen un mayor tiempo de remisión que en perros que presentan algún otro tipo de anomalía cromosomal (1).

• Tratamiento y Pronóstico

Una vez que se ha llegado a un diagnóstico definitivo y se ha establecido el grado clínico correcto, se debe llevar a cabo una discusión con el propietario en cuanto al pronóstico y tratamiento. El propietario debe ser informado sobre las probabilidades de remisión y supervivencia, duración de estas, así como de costos y efectos secundarios. Un punto importante que debe ser explicado al propietario es la diferencia entre remisión y cura. Remisión es la ausencia de evidencia clínica de linfosarcoma, mientras que la cura únicamente es considerada cuando una remisión es sostenida por más de dos años. En cuanto a la toxicidad, el propietario debe ser informado sobre la distinción entre efectos secundarios del tratamiento, con los efectos que realmente ponen en peligro la vida del paciente. *Le debe ser otorgada una copia del protocolo que se va a administrar junto con el programa de los tratamientos, revisiones y monitoreos.* Un propietario bien informado es más comprensivo, cooperativo y apreciativo de los esfuerzos del veterinario para el tratamiento del linfosarcoma (2).

La probabilidad de alcanzar una cura en un perro con linfosarcoma es remota, pero sin tratamiento, la mayoría de los perros con linfosarcoma mueren por la enfermedad en un tiempo de 4 a 6 semanas (3, 8). La quimioterapia sistémica continua siendo la terapia de elección para el linfosarcoma, esta produce una resolución en la mayoría de los signos clínicos y de las anomalías en los resultados de laboratorio vistos en la presentación del caso, por varios meses sin el compromiso de la calidad de vida. Con el uso de la quimioterapia, se llegan a alcanzar tiempos de supervivencia de 8 a 15 meses, y no es raro que existan pacientes que alcancen más de dos años de vida después del diagnóstico, sin embargo, en general el linfosarcoma con tratamiento reincide después de 6 a 8 meses (8).

La quimioterapia para el linfosarcoma esta compuesta por tres fases, cada una con diferente alcance y objetivo. Primero, en la fase de inducción, se utiliza un tratamiento relativamente agresivo con el fin de destruir la mayor parte del tumor e inducir un estado de remisión clínica. Una aparente desaparición de todo el tumor o bien una reducción mayor al

75 % de los linfonódulos, hígado y bazo, se describe como una *remisión completa*, y la reducción del 50% o mas de se describe como *remisión parcial*. El *tiempo de remisión* es el tiempo entre la respuesta a la terapia y la reincidencia, el *tiempo de supervivencia* es el tiempo entre el diagnóstico o inicio de la terapia y la muerte del paciente (8, 12). Si la terapia de inducción es exitosa, debe ser seguida por una terapia de mantenimiento enfocada a mantener el estado de remisión por el mayor tiempo posible con la mínima toxicidad para el paciente. En la mayoría de los casos, la enfermedad eventualmente recurre o reincide después de un variable periodo de mantenimiento. Esto sucede generalmente debido al desarrollo de una resistencia de las células tumorales a los fármacos utilizados durante la terapia de mantenimiento. En este momento es cuando una terapia de rescate debe ser considerada con el fin de restablecer un estado de remisión. Para ésta, debe ser utilizada una terapia más agresiva y de preferencia se deben utilizar distintos quimioterapéuticos con el fin de vencer la resistencia hacia los fármacos (12).

Una remisión notable empieza a partir de pocas horas o días de iniciada la quimioterapia. Para algunos perros les puede llevar mas de un ciclo de quimioterapia para alcanzar una remisión completa, mientras otros pueden no tener mas que una remisión parcial sin importar cuantos ciclos o que tipo de fármacos sean utilizados. Para la quimioterapia combinada se reporta una respuesta del 65% para una remisión completa, y del 96% para una remisión parcial (1, 2, 3, 17).

Durante un protocolo de inducción o de mantenimiento exitoso, no deben presentarse signos clínicos recurrentes. Si el intervalo de tiempo entre la última administración de un protocolo de tratamiento exitoso y la reincidencia, es largo, la remisión puede ser inducida por segunda vez con los mismos fármacos utilizados en un principio. Si el tiempo entre la última quimioterapia y la reincidencia, es corto, es improbable que exista otra remisión con la utilización de los mismos fármacos, por lo que deben ser utilizados fármacos distintos para intentar otra remisión. Cuando no existe una respuesta a nuevos fármacos, debe considerarse la posible resistencia múltiple a fármacos.

Una vez que el linfosarcoma se encuentra en remisión, es importante la reevaluación de todos los parámetros anormales encontrados antes de haber iniciado una quimioterapia, y así asegurarse de que se ha alcanzado una remisión completa, y si esta no se ha alcanzado, debe considerarse la utilización de un protocolo quimioterapéutico o un método de tratamiento distinto.

Dependiendo de la naturaleza del protocolo, la mayoría de los pacientes toleran los efectos secundarios de la quimioterapia con baja o nula toxicidad clínica. La mayoría de los efectos secundarios son reportados por el propietario durante el primer ciclo de tratamiento. Un hemograma completo debe ser elaborado antes de cada quimioterapia, y por lo menos deben de mantenerse 2,500 neutrófilos/ μ l, si estos se encuentran por debajo de este número, se debe esperar de 5 a 7 días para repetir el hemograma hasta alcanzar este número y poder administrar la quimioterapia (8, 12, 17, 18). En general, la mayoría de las remisiones dura de 6 a 8 meses, una segunda remisión generalmente no dura el tiempo de la primera y es mucho mas difícil de alcanzar. En conjunto, el tiempo de supervivencia para perros con linfosarcoma en promedio es de 9 a 12 meses, aunque se han reportado casos mayores a 14 meses de supervivencia (1).

La principal meta de una quimioterapia para el cáncer es la de reducir a cero la población celular tumoral (18). El número exacto de ciclos terapéuticos necesarios para obtener esta meta es desconocido. Algunos veterinarios oncólogos utilizan dos ciclos posteriormente a una remisión completa (1). Para perros tratados con un solo fármaco (doxorubicina), generalmente se administra un total de tres tratamientos, sin embargo, tiempos de remisión más largos se han logrado en perros a los que se les administró 5 dosis de doxorubicina sin ninguna toxicidad crónica asociada (1). Existen muchos protocolos quimioterapéuticos que son efectivos contra el linfosarcoma. Las quimioterapias con un solo fármaco o combinadas pueden utilizarse para diferentes propietarios y pacientes según las circunstancias.

Quimioterapia con un solo Agente

Prednisona: Con la Prednisona como único agente, se reportan remisiones totales o parciales en un 50% con un periodo de remisión/supervivencia medio de 30 a 60 días (2, 17), esto esencialmente no aumenta la supervivencia comparada a la de los perros no tratados, pero es exitosa y mejora la condición de vida del paciente durante el tratamiento. El juicio de la utilización de la prednisona como único agente es cuestionada debido a que puede disminuir la respuesta y el tiempo de remisión si otros agentes quimioterapéuticos más agresivos son utilizados en un futuro (1). Se ha reportado que los perros que han sido tratados con glucocorticoides previos a un protocolo quimioterapéutico combinado, han tenido un periodo más corto de remisión que perros sin recibir glucocorticoides (1, 9). Sin embargo, la ventaja de utilizar a la prednisona como agente único en el tratamiento de linfosarcoma es que el monitoreo con hemogramas no es necesario, y los pacientes generalmente no llegan a presentar los efectos secundarios por la administración crónica de glucocorticoides.

Ciclofosfamida: La ciclofosfamida es un agente alquilante que actúa contra el linfosarcoma. La terapia con ciclofosfamida como único agente provee una respuesta *similar o ligeramente mejor contra el linfosarcoma que la prednisona sola*. La duración media de remisión se ha reportado en un rango de 62 a 165 días (1). Las toxicidades que comúnmente se presentan incluyen la supresión de la médula ósea y cistitis hemorrágica estéril. Siempre que la ciclofosfamida u otros fármacos citotóxicos sean utilizados, se debe de monitorear con hemogramas para evitar el riesgo de presentarse una neutropenia y/o trombocitopenia.

Clorambucilo: Este es otro agente alquilante con actividad contra el linfosarcoma. No es tan exitoso como la ciclofosfamida para inducir la remisión al utilizarse como agente único. Su uso se limita principalmente como sustituto de la ciclofosfamida, especialmente cuando una cistitis hemorrágica estéril ocurre como efecto secundario.

L-asparginasa: Su uso se limita principalmente como un agente de inducción debido a que no presenta citotoxicidad a la médula ósea (mielosupresión) y generalmente el linfosarcoma es sensible a este fármaco (2, 17). La mayoría de los perros alcanzan una remisión parcial, siendo bajo el número que alcance una remisión total. Puede ser muy útil para inducir una remisión en un paciente que presente una neutropenia o trombocitopenia severa sin caer en el riesgo de un a mielosupresión, sin embargo cuando es combinada con vincristina causan una severa mielosupresión debido a que provoca una disminución en la eliminación de la vincristina por el hígado (3). Las toxicidades asociadas a la L-asparginasa son raras, e incluyen reacciones de hipersensibilidad, vómito y pancreatitis (8).

Vincristina: La vincristina y vinblastina son alcaloides que son eficaces contra el linfosarcoma. Cuando son utilizadas como único agente, producen periodos cortos de remisión (30 a 180 días) (2). Ambas pueden producir eritema y necrosis cutánea si se extravasan del vaso sanguíneo, por lo que se deben tomar medidas necesarias para evitar que esto suceda. La vincristina es un componente importante de varios protocolos combinados. La vinblastina es menos utilizada debido a que presenta una mayor toxicidad a la médula ósea (mielosupresión) que la vincristina.

Lomustina (CCNU): Este fármaco ha sido evaluado en su utilización en casos reincidentes o refractarios de linfosarcoma canino, esto debido a que no presenta resistencia cruzada con otros agentes alquilantes, y no se le asocia con una resistencia múltiple a fármacos. Una moderada y temprana mielosupresión se ha reportado en dosis de 90 mg/m^2 administrada cada 3 semanas en un perro con remisión total y 3 con remisión parcial. Los pacientes en los que se utiliza este fármaco, deben ser monitoreados cuidadosamente por el riesgo de una mielosupresión persistente, es recomendable realizar conteos celulares en sangre periférica antes de cada terapia., y se deben de dejar periodos de 1 a 3 semanas de descanso para una recuperación adecuada de la médula ósea (1).

Arabinósido de citosina: Este es un fármaco que interfiere en el metabolismo de las células tumorales, pero no es eficaz como agente de inducción cuando es utilizado como

agente único en las dosis convencionales. Ha mostrado una mejor eficacia cuando es utilizado en protocolos combinados, y ha sido utilizado como agente de rescate en perros que presentan resistencia a otros fármacos dado en una dosis de 600 mg/m^2 endovenoso semanalmente (1). Como en otros fármacos citotóxicos, el uso del arabinósido de citosina debe ser monitoreado con hemogramas (19).

Doxorubicina: Este fármaco es considerado como el de mayor eficacia en el tratamiento de linfosarcoma en perros utilizado como agente único, también se ha reportado un gran éxito cuando se utiliza en terapia de rescate (2, 20). El promedio de una respuesta completa de perros con linfosarcoma tratados con doxorubicina únicamente, es de 41% a 76%, y la duración media de la primera remisión va de 52 a 219 días (1). La duración media del tiempo de supervivencia es de 100 a 300 días. En un estudio de 58 perros con linfosarcoma tratados únicamente con doxorubicina, 17% de los perros que alcanzaron una remisión completa, al año se encontraban aún en remisión y 33% estaban con vida, y en dos años el 10% se encontraban vivos. La toxicidad es relativamente común en perros tratados con una dosis de 30 mg/m^2 cada 3 semanas, pero generalmente es moderada, por lo que es bien tolerada por el paciente y el propietario. Los efectos encontrados son cardiopatías, alteraciones gastrointestinales y cambios hematológicos (2, 20).

Epirobucina: Este fármaco es un análogo de la doxorubicina, y difiere de esta sólo en el cambio de posición de un grupo hidroxilo en su estructura. Este cambio en la estructura es suficiente para disminuir la cardiotoxicidad tanto en perros como humanos. Los perros tratados con ambas drogas en estudios comparativos, presentaron una respuesta similar, así como en el tiempo de remisión y supervivencia (1).

Mitoxantrona: Cuando este fármaco fue administrado como único agente en dosis de 5 mg/m^2 endovenoso en 40 perros con linfosarcoma sin tratamiento previo, indujo en un 25% una remisión completa con un promedio de duración de 94 días (2). La toxicidad es moderada en dosis menores de 6 mg/m^2 .

Actinomicina D: Algunos de los antibióticos antitumorales son efectivos en el tratamiento de linfosarcoma. En un tratamiento utilizando actinomicina-D en 12 perros con linfosarcoma, resultó en una remisión completa de 5 perros administrado cada 3 semanas, y la duración media de la primera remisión fue de 63 días (1). En otro estudio con 30 perros, donde se comparó la doxorubicina y actinomicina-D combinadas dentro de un protocolo idéntico con otros fármacos, se reportó que el protocolo combinado con doxorubicina fue superior al que contenía actinomicina-D, resultando en una duración media de la primera remisión de 270 días contra 116 días respectivamente (1). Aunque la actinomicina-D es menos efectiva que la doxorubicina como agente único, es barata, y puede ser una alternativa atractiva a la doxorubicina en algunos protocolos, especialmente en perros con cardiopatías que impiden el uso de la doxorubicina. La mitoxantrona como agente único para el tratamiento en perros que hayan o no sido tratados previamente, no es tan efectiva como la doxorubicina, sin embargo puede ser otra alternativa para suplir a la doxorubicina en pacientes con cardiopatías. La dosis es de 0.5 a 0.9 mg/m² endovenoso cada tres semanas.

Metotrexato: En una dosis semanal de 1.5 mg/m² se encontró un resultado de una respuesta positiva en uno de tres perros. La toxicidad gastrointestinal es comúnmente encontrada durante su uso.

CUADRO 4

TRATAMIENTO DE LINFOSARCOMA CON UN SOLO AGENTE

FÁRMACO	Porcentaje de perros con remisión completa (%)	Promedio del tiempo de remisión (días)
Prednisona	46	14-210
Ciclofosfamida	57	62-111
Clorambucilo	22	0-615
Doxorubicina	70	165
Vincristina	-	<60
Vinblastina	63	30-180
Metotrexato	33	-
L-asparginasa	20	-
Mitoxantrona	25	49-440
Arabinósido de Citocina	0	-
Epiubicina	70	-

(2)

Protocolos Combinados

Aunque el uso de fármacos como agentes únicos es efectivo, la mayoría de los protocolos están conformados por varios fármacos. La teoría detrás de los protocolos combinados es que el uso simultáneo de fármacos con diferentes mecanismos de acción, que son efectivos contra diferentes partes del ciclo celular, son más eficientes en la destrucción celular y desarrollan una menor resistencia a los fármacos. Los fármacos que conforman protocolos combinados deben ser efectivos como agentes únicos contra el tipo de tumor específico y utilizados en programas de manera compatible y correcta, tener diferentes mecanismos de acción, y no presentar toxicidad coincidente. La mayoría de los protocolos combinados tienen una fase de inducción y una de mantenimiento. Las drogas de inducción se utilizan al principio del protocolo y generalmente tienen un rápido efecto sobre las poblaciones de células tumorales. Los fármacos de mantenimiento tienden a ser medicaciones orales, usados solos o con inyecciones intermitentes de fármacos *endovenosos*, y se administran por meses o años una vez que se ha alcanzado una remisión (1).

Muchos de los protocolos en combinación usados en perros están basados en la combinación de ciclofosfamida, vincristina y prednisona, con o sin doxorubicina. Los protocolos combinados con mayor duración de remisión son los que incluyen doxorubicina (1, 6).

Protocolo COP: El protocolo llamado COP (1) consiste en la combinación de ciclofosfamida, vincristina y prednisona, y forma la base de la mayoría de los protocolos quimioterapéuticos combinados más comunes. La ventaja de COP consiste en que es relativamente poco tóxico y barato. Existen muchas versiones de COP en uso en oncología veterinaria, y todas parecen producir resultados similares, la elección entre ellos depende de la familiaridad y comodidad. Con este protocolo se alcanza una remisión completa en un 70% de los casos y un promedio de duración de esta de 130 días (2). Dos ejemplos de COP se muestran en los cuadros 5 y 6.

CUADRO 5
PROTOCOLO COP 1

La vincristina es administrada a 0.75 mg/m^2 endovenosa. La ciclofosfamida* es administrada a 300 mg/m^2 oral. La dosis de la prednisona es 1 mg/kg diariamente por 7 días, después cada 48 horas oral continuamente.

Semana	Vincristina	Ciclofosfamida	Prednisona
1	•	•	↓
2	•		
3	•		
4	•	•	
5			
6			
7	•	•	
10	•	•	

Continuar cada tres semanas hasta la semana 52

*Si se presenta una cistitis hemorrágica, se debe sustituir por clorambucilo en el mismo programa en dosis de 15 mg/m^2 oral al día por 4 días consecutivos.

(2).

CUADRO 6

PROTOCOLO COP 2

La vincristina es administrada en dosis de 0.5 mg/m^2 endovenosa. La ciclofosfamida* es administrada en dosis de 50 mg/m^2 oral al día por 4 días consecutivos. La dosis de la prednisona es de 20 mg/m^2 al día por 7 días, seguida de 10 mg/m^2 al día continuamente.

Semana	Vincristina	Ciclofosfamida	Prednisona
1	•	•	↓
2	•	•	
3	•	•	
4	•	•	
5	•	•	
6	•	•	
7	•	•	
8	•	•	

El ciclo es repetido hasta la semana 8, después se repite cada 2 semanas hasta la semana 24, luego cada 3 semanas hasta la semana 48, y finalmente cada 4 semanas.

*El clorambucilo en dosis de 2 mg/m^2 oral es sustituido en el mismo esquema después de la semana 8

(2).

Ciclofosfamida, vincristina, L-asparaginasa y metotrexato (AMCV): El metotrexato no es un fármaco que se utilice como agente único en el tratamiento de linfosarcoma, sin embargo tiene un cierto papel importante en combinación con otros fármacos para el mantenimiento de la remisión. Este protocolo fue evaluado en 147 perros con linfosarcoma (1, 2), este es básicamente un protocolo combinado que alterna diferentes agentes solos por semana (cuadro 7). Una respuesta completa fue observada en un 77% de los perros y una parcial en un 18%. La media de la duración de remisión en perros con remisión completa fue de 140 días. El promedio del tiempo de supervivencia fue de 265 días (1).

COP y doxorubicina (COPA): Es un protocolo basado en COP solo como inducción y agregando doxorubicina en el mantenimiento (1). Los resultados de este protocolo han sido comparados con controles históricos tratados con una forma COP. Una remisión completa ocurrió en un 75% de COP y un 83% en los COPA. La media de duración de remisión fue de 6 meses para COP y de 7 meses para COPA. La media de supervivencia no fue reportado, pero un 19% de los tratados con COP y 26% de los tratados con COPA se encontraban vivos después de un año (1, 2).

CUADRO 7**PROTOCOLO AMCV**

La vincristina es administrada en dosis de 0.7 mg/m^2 endovenosa. La ciclofosfamida es administrada en dosis de 200 a 250 mg/m^2 endovenosa. La dosis de la L-asparginasa es de 400 UI/kg intramuscular. El metotrexato es administrado a 0.6 a 0.8 mg/kg oral.

Semana	Vincristina	Ciclofosfamida	Metotrexato	L-asparginasa
1	•			•
2		•		
3	•			
4			•	
5	•			
6		•		
7	•			
8			•	
	↓ Cada 2 semanas	↓ Cada 4 semanas	↓ Cada 4 semanas	

(2).

COP, doxorubicina y L-asparginasa (ACOPA): El protocolo designado como ACOPA-1 (cuadro 8) es similar al protocolo COPA, pero la L-asparginasa es administrada con la vincristina por las primeras 4 semanas de inducción (1). Una remisión completa fue observada en un 76% de los perros, y una parcial en un 12%. La duración de la remisión en perros con remisión completa fue de 334 días. El promedio de supervivencia para perros en remisión completa fue de 365 días y para los perros con remisión parcial fue de 91 días. El 48% de los perros se encontraban vivos y en remisión al año (1). ACOPA-1 aparenta ser una buena opción de protocolo, pero presenta la gran desventaja de presentar efectos tóxicos para los pacientes. Un tratamiento similar denominado como ACOPA-2 (cuadro 9) fue implementado para disminuir los efectos tóxicos en la inducción de ACOPA-1, sin embargo se ha encontrado que un menor número de perros alcanzan la remisión (65%) y los perros que alcanzan una remisión tienen un menor tiempo de esta (228 días; 34% continuaron al año). Este dato implica que una inducción agresiva es importante para alcanzar remisiones más largas (2). En los protocolos ACOPA-1 y ACOPA-2, la toxicidad es debida a que la ciclofosfamida y vincristina son administradas en dosis relativamente altas ($250-300 \text{ mg/m}^2$ y 0.75 mg/m^2 respectivamente). En el protocolo ACOPA-1 un 37% de los perros presentaron vómito, anorexia, diarrea, letargia y pirexia. El 29% requirió de hospitalización durante las primeras 4 semanas de terapia. Durante la inducción 4 perros murieron de manera aguda. Se reportó una toxicidad menor después de que la inducción fue terminada (1).

CUADRO 8**PROTOCOLO ACOPA-1**

La vincristina 0.75 mg/m^2 endovenosa. Ciclofosfamida^a 250 mg/m^2 oral. L-asparginasa $10,000 \text{ UI/m}^2$ intramuscular^b. Doxorubicina 30 mg/m^2 endovenosa. Prednisona 40 mg/m^2 oral al día por 7 días, posteriormente cada 48 hrs continuamente.

Semana	Vincristina	L-asparginasa	Ciclofosfamida	Doxorubicina	Prednisona
1	•	•			↓
2	•	•			
3	•	•			
4	•	•			
5					
6					
7	•		•		
10	•		•	•	
13	•		•		
16	•		•		

Repetir de la semana 10 a la 16 cada 9 semanas hasta la semana 75, después suspender.

^aSi se presenta una cistitis hemorrágica, sustituir por clorambucilo en el mismo programa en dosis de 15 mg/m^2 oral al día por 4 días consecutivos

^bEs más seguro administrarla 24 horas después de cada administración de vincristina

(2).

CUADRO 9

PROTOCOLO ACOPA-2

La vincristina 0.75 mg/m² endovenosa. Ciclofosfamida^a 250 mg/m² oral. L-asparginasa 10,000 UI/m² intramuscular.^b Doxorubicina 30 mg/m² endovenosa. Prednisona 40 mg/m² oral al día por 7 días, posteriormente cada 48 hrs continuamente.

Semana	Vincristina	L-asparginasa	Ciclofosfamida	Doxorubicina	Prednisona
1				•	
2					
3					
4	•		•		
5					
6					
7		•	•		
8		•			
10	•			•	
13	•				
16	•				
19	•			•	
22	•		•		
25		•			
26		•			
29					

A partir de la semana 29 repetir semanas 10 a 16 cada 9 semanas hasta la semana 75, después suspender.

^aSi se presenta una cistitis hemorrágica, sustituir por clorambucilo en el mismo programa en dosis de 15 mg/m² oral al día por 4 días consecutivos

^bEs mas seguro administrarla 24 horas después de cada administración de vincristina

(2).

Protocolo Wisconsin-Madison (UW-M): Un tratamiento particular fue desarrollado por la Universidad de Wisconsin-Madison (cuadro 10), del que se reportan los tiempos mas largos de remisión y de supervivencia. Se reportaron 55 perros con linfosarcoma tratados con un protocolo secuencial con vincristina, L-asparginasa, clorambucilo, metotrexato y doxorubicina. El tratamiento se continúa por tres años o hasta la reincidencia. El promedio de respuesta fue de 91%, con un 84% de perros que alcanzaron una remisión completa y un 7% una remisión parcial. El promedio de la duración de remisión para todos los perros fue de 252 días y el promedio de supervivencia fue de 357 días. En contraste con el protocolo ACOPA-1, no se reportaron amenazas vitales de toxicidad a la inducción y no se reportaron muertes a causa del tratamiento. Pero las dosis de los fármacos fueron ajustadas en un 40% de los perros por trastornos gastrointestinales o neutropenia. De los perros que alcanzaron una remisión parcial o completa, 43% se encontraron en remisión al año y 25% a los dos años (6).

CUADRO 10**PROTOCOLO UW-M**

Vincristina 0.5 a 0.7 mg/m² endovenosa. Ciclofosfamida^a 200 mg/m² endovenosa. L-asparginasa 400 UI/kg intramuscular. Doxorubicina 30 mg/m² endovenosa. Metotrexato 0.5 a 0.8 mg/kg endovenoso. Prednisona una vez al día 2 mg/kg oral en la semana 1. 1.5 mg/kg en la semana 2, 1 mg/kg en la semana 3, y 0.5 mg/kg en la semana 4.

Semana	Vincristina	L-asparginasa	Ciclofosfamida	Doxorubicina	Metotrexato	Prednisona
1	•	•				•
2			•			•
3	•					•
4				•		•
5						
6	•					
7			•			
8	•					
9				•		
11	•					
13			•			
15	•					
17					•	

A partir de la semana 17, repetir las semanas 11 a 17 cada 2 semanas. Después de la semana 25, los tratamientos deben ser dados cada 3 semanas. Después de la semana 49, los tratamientos deben ser dados cada 4 semanas

^aSustituir por clorambucilo 1.4 mg/kg oral de la semana 11 si el paciente se encuentra en remisión completa.

(2).

Un protocolo muy similar fue utilizado en dos estudios que combinaron L-asparginasa con vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, metotrexato y dosis decrecientes de prednisona, dando como resultado altos grados de respuesta, duración de remisión y de supervivencia. Durante las primeras 2 semanas la L-asparginasa fue utilizada sola y después los otros fármacos fueron agregados al protocolo. De 69 perros, un 90% alcanzaron una remisión completa con un promedio de duración de la remisión de 215 días y de 338 días en el tiempo de supervivencia. El 10% fueron considerados curados (1).

Protocolo COPLA: Este es un protocolo diferente de gran utilidad para tratamiento del linfosarcoma (1) (cuadro 11). Este utiliza los mismos fármacos que los protocolos agresivos pero en distinta secuencia y con dosis ligeramente menores. Los tiempos de remisión y supervivencia se encuentran dentro de los rangos de la mayoría de los protocolos combinados (180 y 270 días respectivamente). El número de perros que alcanzan una remisión completa o parcial es alto, y es un protocolo extremadamente bien tolerado, pero como los demás protocolos combinados requiere de visitas frecuentes al hospital y monitoreo de pruebas de laboratorio.

CUADRO 11

PROTOCOLO COPLA

La vincristina 0.5 a 0.7 mg/m² endovenosa. Ciclofosfamida* 50 mg/m² cada 48 hrs oral. L-asparginasa 10.000 UI/m² intramuscular. Doxorubicina 30 mg/m² endovenosa (para perros debajo de 10 kg 1 mg/kg). Prednisona 20 mg/m² oral al día la primera semana, posteriormente cada 48 hrs hasta la semana 5, después 10 mg/m² cada 48 hrs hasta la semana 12.

Semana	Doxorubicina	Vincristina	Ciclofosfamida	L-asparginasa	Prednisona
1		•	•	•	↓
2		•	•	•	
3		•	•		
4		•	•		
5		•	•		
6	•	•	•		
7		•	•		
8		•	•		
9	•				
12	•				

Para el mantenimiento:

Vincristina 0.5 a 0.7 mg/m² endovenosa cada dos semanas dos veces, después cada 3 semanas 3 veces, después cada 4 semanas 4 veces y después cada 6 semanas por un año.

*Clorambucilo 4 mg/m² oral cada 48 hrs de la semana 9 a los dos años.

(1).

Otros protocolos similares utilizando ciclofosfamida, vincristina y prednisona, L-asparginasa y doxorubicina se han utilizado obteniendo resultados similares tanto en la remisión como en el tiempo de supervivencia (cuadro 12 y 13):

CUADRO 12
PROTOCOLO AMC-2

Vincristina 0.7 mg/m² endovenosa. Ciclofosfamida 200 a 250 mg/m² endovenosa. L-asparginasa 400 UI/kg intramuscular. Doxorubicina 30 mg/m² endovenosa. Prednisona 2 mg/kg oral en la semana 1. 1.5 mg/kg en la semana 2. 1 mg/kg en la semana 3

Semana	Doxorubicina	Vincristina	Ciclofosfamida	L-asparginasa	Prednisona
1		•		•	•
2			•		•
3	•				•
4					
5		•	•		
6	•				

Repetir semanas 4 a 6 en intervalos de 14 días por 2 ciclos, posteriormente repetir semanas 4 a 6 en intervalos de 21 días por 2 ciclos.

(2).

CUADRO 13

PROTOCOLO VELCAP

Vincristina 0.75 mg/m² endovenosa. Ciclofosfamida^a 250 mg/m² endovenosa. L-asparginasa^b 10.000 UI/m² oral. Doxorubicina^c 25 mg/m² endovenosa Prednisona 40 mg/ m² oral por una semana

Semana	Doxorubicina	Vincristina	Ciclofosfamida	L-asparginasa
1		•		
2	•	•		
3		•		
4	•			
5				
6				
7		•	•	•
8				•
9				•
12		•	•	
15		•	•	
18	•	•		
21		•	•	
24			•	•
25				•
27	•	•		

Desde la semana 28 repetir de la semana 12 a 18 cada 9 semanas hasta la semana 75, después suspender.

^aSi se presenta una cistitis hemorrágica, sustituir por clorambucilo en el mismo programa en dosis de 15 mg/m² oral al día por 4 días consecutivos (o bien 6 a 8 mg/m² oral al día continuo).

^bLa máxima dosis es de 10,000 UI

^cSe deben de realizar electrocardiogramas antes de cada tratamiento con doxorubicina después del sexto tratamiento.

(2).

Para el linfosarcoma clasificado histológicamente de grado bajo, se recomienda una quimioterapia mas suave, debido a que este tipo de linfosarcoma tiende a no responder a protocolos de quimioterapia agresivos y normalmente no alcanzan tiempos largos de remisión. La meta para el tratamiento de linfosarcoma de grado bajo es el hacer sentir bien a los perros el mayor tiempo posible que se pueda. Esto se alcanza con fármacos como el clorambucilo ($4\text{mg}/\text{m}^2$ cada 48 horas) y prednisona ($20\text{ mg}/\text{m}^2$ cada 48 horas) o un protocolo COP. Generalmente se observa una reducción marcada en el tamaño de los linfonódulos o un decrecimiento en la severidad de los signos clínicos, pero el cambio mas importante es el de una mejoría en la actitud en el perro.

De manera similar, un inicio menos agresivo para un protocolo es recomendado en perros enfermos que presentan una implicación severa gastrointestinal o de la médula ósea. Una o dos semanas iniciales de terapia con vincristina, prednisona junto o no con L-asparginasa pueden disminuir la capacidad tumoral suficientemente para permitir que el paciente mejore sus condiciones y pueda ser capaz de tolerar cualquier efecto secundario que un protocolo mas agresivo le provoque (1).

La elección de un protocolo depende de las necesidades tanto del propietario como del paciente y desafortunadamente, algunas veces en factores económicos o de tiempo. Para los propietarios que han elegido no usar un protocolo agresivo, la doxorubicina como agente único es efectiva, fácil de administrar, requiere una visita al hospital una vez cada 3 semanas, es relativamente barata, y no presenta una alta toxicidad para preocuparse (cuadro 14). Los tiempos de remisión y supervivencia son buenos a partir de 4 a 6 tratamientos. Aproximadamente el 33% de los perros viven alrededor de un año con este tratamiento (1).

CUADRO 14**TRATAMIENTO CON DOXORUBICINA****Doxorubicina**

30 mg/m² endovenosa para perros con un peso corporal mayor a 10 kg.

1 mg/kg para perros menores de 10 kg.

Al administrarse se recomienda posteriormente administrar solución con dextrosa al 5%.

Se debe administrar cada tres semanas por 4 a 6 tratamientos.

Se debe realizar una evaluación del corazón incluyendo un electrocardiograma.

Dar como pretratamiento difenidramina.

(1).

Terapia de Rescate

Con los distintos protocolos se ha logrado que los perros con linfosarcoma alcancen una remisión completa y duradera, sin embargo no se ha logrado que una segunda remisión se alcance con éxito. La mayoría de los protocolos de rescate dan como resultado un promedio del 30% o menos en alcanzar una remisión completa y la duración de esta suele ser muy corta. Muchos estudios se necesitan para el desarrollo de protocolos de rescate eficaces.

-Quimioterapia con un sólo agente

Mitoxantrona: La mitoxantrona se administró como único agente en una dosis de 5 mg/m² endovenosa a 34 perros que fallaron a la respuesta o que tuvieron una reincidencia de otra quimioterapia. 26% de los perros tuvieron una remisión completa de 126 días en promedio. Aunque el porcentaje de respuesta es bajo, este es similar al de la inducción con este mismo fármaco en perros que no habían sido tratados.(2)

Actinomicina D: En un estudio, este fármaco fue administrado a perros que no respondieron a una quimioterapia previa, y fue observada una buena respuesta hacia el tratamiento. Sin embargo en otro estudio 30 perros que habían recaído después de un protocolo quimioterapéutico combinado, fueron tratados con 0.5 a 0.9 mg/m² por vía endovenosa cada tres semanas, ninguno de los perros respondió. La eficacia de la actinomicina D como agente de rescate en perros que han recibido doxorubicina previamente, parece pobre, esto posiblemente como resultado de una resistencia cruzada a estas dos drogas por parte de las células tumorales (2).

Etoposide (VP-16): Una dosis de 100 mg/m² endovenosa fue administrada a 13 perros que no tuvieron respuesta o que recaían a una quimioterapia combinada. Solamente un perro respondió completamente por 30 días y parcialmente por 90 días, y 11 de 13 perros presentaron una reacciones cutáneas (2).

-Quimioterapia combinada

Dacarbazina (DTIC) y Doxorubicina: La dacarbazina no ha sido evaluada como agente único en el tratamiento del linfosarcoma, pero debido a que se ha observado que presenta una sinergia con la doxorubicina en el tratamiento de personas con linfoma, la DTIC fue administrada en combinación con doxorubicina a nueve perros con linfosarcoma. Seis perros no habían obtenido una remisión con doxorubicina únicamente, cinco de estos alcanzaron una remisión completa con la combinación con una media de 87 días. Los otros tres no habían recibido un tratamiento previo y alcanzaron una remisión completa de 30, 89 y 106 días. La dosis para la DTIC fue de 133 a 167 mg/m² endovenosa por cinco días cada tres semanas, y la doxorubicina fue administrada en una dosis de 36.5 a 40 mg/m² cada tres semanas (2).

MOPP: La combinación de mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona, ha sido relativamente efectiva en el tratamiento del linfosarcoma en humanos. Como protocolo de rescate, MOPP fue dado en un ciclo de 28 días a 17 perros con linfosarcoma recurrente. La mecloretamina (6 mg/m² endovenosa) y la vincristina (0.7 mg/m² endovenosa) fueron administradas en el primer día, y la procarbazona (100 mg/m² oral) y la prednisona (30 mg/m² oral) fueron administradas diariamente por 14 días. Por una severa mielosupresión las dosis fueron reducidas de la mecloretamina a 3 mg/m² y la procarbazona a 50 mg/m². Observándose una remisión completa en un 35% de los perros con una media de duración de 50 días. Este protocolo es excesivamente mielosupresivo (2).

Otras Modalidades de Tratamiento

Inmunoterapia: La inmunoterapia ha sido utilizada en combinación con los protocolos quimioterapéuticos, con el fin de poder alcanzar tiempos mas largos de remisión y supervivencia. El tipo de inmunoterapia que normalmente se utiliza en perros es un anticuerpo monoclonal específico (Mab) (isotipos de la familia IgG2a e IgG3)

desarrollados contra antígenos tumorales específicos (1). El anticuerpo CL/Mab231 interviene en la citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente y es utilizado junto con la quimioterapia con la intención de destruir células de tumores microscópicos residuales durante la fase de mantenimiento del protocolo quimioinmunoterapéutico (1, 2). El anticuerpo monoclonal se debe administrar después de que una remisión completa ha sido alcanzada.

Utilizando un protocolo quimioterapéutico de inducción VELCAP que incluye L-asparaginasa, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina (ver cuadro 13) (1, 2), aproximadamente un 81% de 215 perros alcanzaron una remisión completa, 175 de estos perros fueron tratados con el anticuerpo monoclonal 231 obtuvieron una media de tiempo de supervivencia de 493 días contra 113 días de los perros que no alcanzaron una remisión completa. De los perros tratados, 59% estaban vivos al año y 16% a los dos años. El potencial del uso de la quimioinmunoterapia parece prometedor, y en cuanto se obtenga información en un futuro sobre el uso de anticuerpos en conjunto con distintos protocolos quimioterapéuticos, se probará que puede ser una modalidad de tratamiento eficaz y bien tolerada (2).

Tanto el uso del levamisol como inmunomodulador en combinación con una quimioterapia no ha dado resultados provechosos. Así mismo, la utilización de vacunas autólogas en conjunto con una quimioterapia combinada, ha dado algunos efectos positivos en aumentar el tiempo de supervivencia, pero tampoco se han obtenido resultados concluyentes. Otra forma de inmunoterapia en estudio es el uso de vacunas anti-idiotípicas; en perros con linfoma de células B, se han utilizado preparaciones de la membrana celular como fuente del anticuerpo idiopático, que mezclado con un adyuvante, es administrado como vacuna con el fin de que se desarrollen anticuerpos anti-idiotípicos que reconozcan el anticuerpo idiopático en la membrana celular de las células tumorales. Esta inmunoterapia seguida de una quimioterapia combinada ha mostrado resultados prometedores en personas con linfoma (3).

Cirugía: La mayoría de los perros con linfosarcoma presentan una forma multicéntrica, por lo que necesitarán de una quimioterapia sistémica para un tratamiento efectivo. Sin embargo, la cirugía ha sido utilizada para tratar el linfoma solitario (etapa I temprana). Una clasificación del grado clínico debe ser evaluada con cuidado para descartar una implicación multicéntrica antes de tratar localmente.

El beneficio de una esplenectomía no ha sido clara. En un reporte, a 16 perros con linfosarcoma se les retiró el bazo y posteriormente les fue administrada una quimioterapia. Después de 6 semanas de la esplenectomía, 5 perros murieron a causa de una coagulación intravascular diseminada y sepsis. De los 11 perros restantes, el 66% alcanzó una remisión completa, y 7 de estos alcanzaron una media de tiempo de supervivencia de 14 meses. La esplenectomía debe ser considerada sólo si el linfosarcoma se encuentra en remisión en otros sitios y si el agrandamiento del bazo es debido al linfosarcoma y no como respuesta de la quimioterapia. También debe ser considerada si se presenta una anemia hemolítica no controlada o una trombocitopenia persistente (3, 8).

Radioterapia: El uso de la radioterapia como tratamiento del linfosarcoma es muy limitado debido a que normalmente los casos se presentan de manera multicéntrica. El uso de la radiación de cuerpo completo sin el trasplante de médula ósea, ha dado resultados muy pobres. Sin embargo, su uso puede estar indicado en casos selectos:

- Presentación local grado I o II (ej. linfoma nasal, linfoma del sistema nervioso central)
- Enfermedad local (ej. linfadenopatía submandibular, linfoma rectal, implicación del hueso, etc.)
- Radiación de cuerpo completo combinada con un trasplante de médula ósea (3, 8).

Tratamiento del linfosarcoma alimentario

El tratamiento del linfosarcoma alimentario es generalmente complicado debido a la disfunción del tracto gastrointestinal, por lo que si se llegara a lograr una regresión del tumor, no siempre se restaura la función y anatomía normal del intestino (12). La quimioterapia para la presentación difusa, ha sido infructuosa, sin embargo, si el tumor se encuentra de manera localizada y puede ser removido quirúrgicamente, los resultados utilizando posteriormente una quimioterapia combinada, pueden ser buenos (3, 8).

Tratamiento del linfosarcoma primario del sistema nervioso central

La mayoría de los linfosarcomas del sistema nervioso central en el perro, se presentan como resultado de la metástasis del linfosarcoma multicéntrico. Sin embargo, se han reportado casos de linfosarcoma primario del sistema nervioso central. Si se presentan tumores localizados, entonces se debe considerar una radioterapia local. Pocos estudios han reportado el uso de la quimioterapia. En un estudio, se utilizó arabinósido de citosina en una dosis de 20 mg/m² diluida en 2 a 4 ml de solución de Ringer's lactato por vía intratecal después de extraer una cantidad igual de líquido cefalorraquídeo, y fue administrado dos veces por semana en 6 tratamientos, en conjunto de un protocolo quimioterapéutico combinado sistémico y radioterapia del sistema nervioso central, mostró promedios de respuesta bajos con una corta duración (3).

Tratamiento del linfosarcoma cutáneo

El tratamiento del linfosarcoma cutáneo es casi siempre frustrante. Muchos tratamientos deben ser considerados paliativos, pero al aliviar algunos signos clínicos, son de gran ayuda. Por ejemplo los baños regulares con champúes a base de sulfuros hacen sentir al paciente más confortable y mejora su apariencia, aunque no tenga ningún efecto sobre la enfermedad primaria (1). La prednisona puede ser utilizada para el control del

prurito en una dosis de 0.15 a 1.8 mg/kg cada 24 a 48 horas, y sin embargo no tiene un efecto apreciable en el tiempo de supervivencia (1, 3, 12).

Las lesiones localizadas deben ser tratadas por medio de cirugía o radioterapia. En un reporte de 8 perros con linfosarcoma cutáneo localizado, fueron tratados con una excisión quirúrgica de la lesión, y 4 fueron considerados curados (1).

Muchos fármacos y combinaciones de estos, han sido utilizados en el tratamiento del linfosarcoma cutáneo con resultados variables (1, 3). Los mejores tiempos de supervivencia, usualmente son como resultado de protocolos quimioterapéuticos combinados, especialmente si la doxorubicina forma parte del protocolo.

Los retinoides como la isotretinoína y el etretinato han sido utilizados con gran éxito en el tratamiento de linfosarcoma canino. El mecanismo de acción de los retinoides se desconoce, se sostiene que los retinoides al ser análogos de la vitamina A, y esta al tener la función de ayudar a la regulación del crecimiento y diferenciación de las células, los retinoides pueden actuar regulando la diferenciación epitelial y creando un efecto de reversa en la diferenciación de malignidad. En un estudio 14 perros fueron tratados con retinoides. La remisión clínica, definida como alcanzar una reducción de más del 50% de los signos cutáneos, fue alcanzada por el 43 % de los perros por mas de 4 meses. De estos perros, 12 fueron tratados con isotretinoína 3 a 4 mg/kg oral al día y 2 perros con etretinato 1.25 a 1.45 mg/kg oral al día. Para los perros tratados con isotretinoína con linfosarcoma cutáneo epiteliotrópico, tuvieron un promedio de remisión y supervivencia de 328 días, y un perro con presentación no epiteliotrópica alcanzó una remisión de 535 días. Uno de los perros tratados con etretinato, obtuvo una remisión por 456 días. En otro estudio 4 perros con linfosarcoma de células T fueron tratados exitosamente con isotretinoína por 13, 11, 10 y 5 meses (1, 3). Los efectos secundarios de la isotretinoína incluyen salivación, tos, depósitos de lípidos en córnea y valores altos de triglicéridos séricos. El efecto secundario del etretinato es una alopecia abdominal. Estos efectos no se presentan a las dosis recomendadas y aparecen esporádicamente, y la mayoría de las anormalidades son

pasajeras y desaparecen al suspender la terapia (1). La utilización de L-asparginasa en una dosis de 30 mg/kg intramuscular semanalmente, induce una remisión de linfosarcoma cutáneo epiteliotrópico, sin embargo las remisiones no son duraderas y no se ha alcanzado una cura (3).

La quimioterapia tópica puede ser utilizada en el tratamiento del linfosarcoma cutáneo de células T. La mecloretamina es aplicada ya sea como solución acuosa o como ungüento; el paciente debe ser rasurado y deben utilizarse guantes para su aplicación. La respuesta a la terapia es variable y en ocasiones sólo actúa como un paliativo, además, al ser un tratamiento riesgoso por presentar una alta incidencia de dermatitis en personas expuestas y ser carcinogénica, su uso no es muy recomendado (1, 3).

4.-CASOS CLÍNICOS

CASO 1

Reseña

Nombre: Dutchess

Especie: *Canis familiaris*

Raza: Cobrador de Labrador

Edad: 5 años

Sexo: hembra

Anamnesis

Desde 15 días antes de presentarse al hospital, los propietarios habían notado una disminución en la actividad de Dutchess. Desde dos días antes presentó tres vómitos y pérdida de apetito, notaron unas masas grandes detrás de la mandíbula y sus glándulas mamarias agrandadas, intolerancia al ejercicio, debilidad y la veían deprimida. Desde el día anterior no ha querido tomar agua. No hubo cambios en su dieta, ni tampoco en su ambiente en los últimos 15 días.

Examen Físico

- Constantes fisiológicas: Temperatura: 39.5 °C
Frecuencia Cardíaca: 132/min
Frecuencia respiratoria: 20/min
Tiempo de llenado capilar: < 2 seg.

- Peso 31 kg.
- Aumento de tamaño de los linfonódulos submandibulares, preescapulares, inguinales y popliteos.
- Deshidratación.
- Pérdida de peso.

Signos Clínicos

- linfadenopatía generalizada.
- Deshidratación 5%.
- Letargia.
- Anorexia.
- Depresión.
- Vómito.
- Fiebre.

Diagnósticos Diferenciales

- Linfosarcoma.
- Infección (bacteriana, viral o micótica).
- Trastorno Inmunológico (lupus eritematoso sistémico).

Diagnóstico Presuntivo

- Linfosarcoma.

Pruebas de Diagnóstico y Resultados

• Hemograma

	Valores obtenidos	Valores normales
Hematocrito (%)	36.3	37.0-55.0
Hemoglobina (g/dl)	11.9	12.0-18.0
Eritrocitos ($\times 10^5/\mu\text{l}$)	4.89	5.5-8.5
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	9.0	6.0-17.0
Neut seg $/\mu\text{l}$ (%)	5400 (60%)	3000-11500
Neut Banda $/\mu\text{l}$ (%)	0	0-300
Linfocitos $/\mu\text{l}$ (%)	2700 (30%)	1000-4800
Monocitos $/\mu\text{l}$ (%)	630(7%)	150-1350
Eosinófilos $/\mu\text{l}$ (%)	270 (3%)	100-1250
Basófilos $/\mu\text{l}$ (%)	0 (0)	Raros
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	210	200-900

Se reportó en el hemograma policromacia (1+) y microcitosis.
Se encontró una anemia leve regenerativa.

• Química sanguínea

	Valor obtenido	Valores normales
Glucosa (mg/dl)	98	70-100
Colesterol (mg/dl)	162	125-250
Urea (mg/dl)	36	20-40
Creatinina (mg/dl)	0.52	0.5-1.5
Calcio (mmol/l)	2.69	2.24-3.04
Fósforo (mmol/l)	1.2	0.5-2.6
Sodio (mmol/l)	147	141-152
Potasio (mmol/l)	5.0	4.4-5.4
Cloro (mmol/l)	185	178-195
Prot. Totales (g/dl)	7.2	5.4-7.5
Albumina (g/dl)	3.8	2.0-4.0
ALT (U/l)	31	4-66
FAS (U/l)	20	23-87
SDH (U/l)	16	2-20
AST (U/l)	25	10-50
Bil. Tot. (mg/dl)	0.1	0.07-1.0

No se encontró ningún cambio con valor diagnóstico.

- **Urianálisis**

Color	Claro
Proteínas	Negativo
Sangre	Negativo
Bilirrubinas	Negativo
Glucosa	Negativo
Nitritos	Negativo
Urobilinógeno	Negativo
Cetonas	Negativo
PH	6.5
Gravedad Específica	1.020
Sedimento	-

Ningún cambio con valor diagnóstico.

- **Radiografía**

Se apreció una esplenomegalia y ligera hepatomegalia. En las radiografías tórácicas no se detectaron cambios.

- **Ultrasonido**

Se confirmó una esplenomegalia y hepatomegalia sin cambios aparentes en la textura de los órganos, y un ligero agrandamiento de los ganglios mesentéricos.

- **Biopsia**

Se realizó una biopsia con aguja fina de un ganglio prescapular y popliteo, donde se observó un resultado compatible con linfosarcoma, se procedió a tomar una biopsia completa del ganglio popliteo donde se confirmó el diagnóstico de linfosarcoma (linfocitos con citoplasma basofílico, zona clara perinuclear, cromatina aglutinada, y uno o más nucleolos de diferente tamaño).

Diagnóstico Definitivo

Linfosarcoma multicéntrico grado IV subgrado B.

Plan Terapéutico

Fluidoterapia: Solución de Ringer's lactato para restablecer la hidratación.

Antieméticos: Ranitidina 4 mg/kg cada 12 hrs endovenosa por 4 días.

Antibióticos: Cefalexina 20 mg/kg cada 12 hrs endovenosa por 6 días, con el fin de prevenir una infección secundaria.

Quimioterapia: Se utilizó un protocolo quimioterapéutico combinado COP 2 (ver cuadro 7).

Resultados del Plan Terapéutico

Una vez restablecida la hidratación, y ya obtenido un control del vómito, la quimioterapia fue iniciada.

Se practicaron revisiones, hemogramas y químicas sanguíneas antes de cada aplicación de vincristina, encontrando los siguientes cambios:

Semana 2:

Se apreció una disminución notable de los linfonódulos palpables(30% aproximadamente).

Semana 4:

Aumento en el valor de FAS (190 U/l), ALT(208 U/l) y SDH (28 U/l)

Semana 5:

Se encontró una implicación de la médula ósea:

- Trombocitos gigantes.
- Ligera leucocitosis con presencia de células inmaduras circulantes.
- Anemia regenerativa.

Los linfonódulos palpables sin cambio en su tamaño.

Semana 7:

Valores normales en el hemograma y química sanguínea.

Los linfonódulos palpables se encontraron de tamaño normal.

Semana 21:

Elevación de FAS (339 U/l), ALT (163 U/l) y SDH (42 U/l)

Aumento de tamaño de los linfonódulos palpables.

Semana 23:

Dutchess se presentó con depresión, anorexia y letargia.

Se decidió, con el consentimiento de los propietarios, la eutanasia de Dutchess.

CASO 2

Reseña

Nombre: Daisy

Especie: *Canis familiaris*

Raza: Mestizo

Edad: 7 años

Sexo: hembra

Anamnesis

El caso de Daisy es un caso referido con la historia de presentar una disminución de su actividad y pérdida de apetito, vómitos poco frecuentes y diarrea desde una semana antes de ser referida al hospital. Su consumo de agua estaba aumentado.

Examen Físico

- Constantes fisiológicas: Temperatura: 38.8 °C
Frecuencia Cardíaca: 120/min
Frecuencia respiratoria: 16/min
Tiempo de llenado capilar: < 2 seg
- Peso 18.8 kg
- Distensión abdominal.
- Dermatitis alérgica al piquete de pulgas.

Signos Clínicos

- Letargia.
- Anorexia.
- Depresión.
- Vómito.
- Polidipsia.
- Poliuria.

Diagnósticos Diferenciales

- Gastroenteritis.
- Insuficiencia renal.
- Diabetes mellitus.
- Linfoma .

Diagnóstico Presuntivo

Linfoma.

Pruebas de Diagnóstico y Resultado

• Hemograma

	Valores obtenidos	Valores normales
Hematocrito (%)	45	37.0-55.0
Hemoglobina (g/dl)	14	12.0-18.0
Eritrocitos ($\times 10^5/\mu\text{l}$)	6.5	5.5-8.5
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	10.9	6.0-17.0
Neut seg $/\mu\text{l}$ (%)	7630 (70%)	3000-11500
Neut Banda $/\mu\text{l}$ (%)	0	0-300
Linfocitos $/\mu\text{l}$ (%)	2725 (25%)	1000-4800
Monocitos $/\mu\text{l}$ (%)	545 (5%)	150-1350
Eosinófilos $/\mu\text{l}$ (%)	0	100-1250
Basófilos $/\mu\text{l}$ (%)	0	Raros
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	300	200-900

No se encontraron anomalías.

• Química sanguínea

	Valor obtenido	Valores normales
Glucosa (mg/dl)	110	70-100
Colesterol (mg/dl)	185	125-250
Urea (mg/dl)	46	20-40
Creatinina (mg/dl)	1.84	0.5-1.5
Calcio (mmol/l)	4.59	2.24-3.04
Fósforo (mmol/l)	1.2	0.5-2.6
Sodio (mmol/l)	143	141-152
Potasio (mmol/l)	5.0	4.4-5.4
Cloro (mmol/l)	185	178-195
Prot. Totales (g/dl)	7.4	5.4-7.5
Albúmina (g/dl)	3.8	2.0-4.0
ALT (U/l)	22	4-66
FAS (U/l)	573	23-87
SDH (U/l)	25	2-20
AST (U/l)	30	10-50
Bil. Tot. (mg/dl)	0.08	0.07-1.0

Los cambios que se encontraron de mayor importancia fueron:

- Hipercalcemia.
- Elevación de creatinina y urea.
- Elevación de FAS y SDH.

- **Urianálisis**

Color	Claro
Proteínas	Positivo
Sangre	Negativo
Bilirrubinas	Negativo
Glucosa	Negativo
Nitritos	Negativo
Urobilinógeno	Negativo
Cetonas	Negativo
PH	6.5
Gravedad Específica	1.005
Sedimento	-

Los resultados sugieren una falla renal.

- **Radiografía**

Se apreció una esplenomegalia, hepatomegalia, y presencia de masas en abdomen. En las radiografías torácicas no se apreciaron cambios.

- **Ultrasonido**

Se confirmó una esplenomegalia y hepatomegalia, y un aumento en el tamaño de los linfonódulos mesentéricos.

- **Biopsia**

Se realizó un biopsia a partir de un aspirado del bazo, donde se encontraron linfoblastos de talla mediana a grande.

También se realizó una biopsia de médula ósea, donde se encontró evidencia de una neoplasia linfoide.

Diagnóstico Definitivo

Linfosarcoma multicéntrico grado V subgrado B.

Plan Terapéutico

Fluidoterapia (solución de Ringer's lactato) y furosemida (2mg/kg endovenosa), con el fin de provocar una diuresis para el tratamiento de la hipercalcemia.

Antieméticos: Ranitidina 4 mg/kg cada 12 hrs por vía endovenosa por 4 días
Sucralfato 0.5g cada 8 horas por vía oral.

Antibióticos: Cefalexina 20 mg/kg cada 12 hrs endovenosa por 6 días, con el fin de prevenir una infección secundaria.

Quimioterapia: Se utilizó un protocolo quimioterapéutico combinado UW-M (ver cuadro 10).

En los tres días siguientes se realizaron químicas sanguíneas. Los niveles séricos de creatinina, urea, FAS y AST continuaron elevados sin aumentar más. El nivel de calcio se encontró dentro de los parámetros normales un día después de iniciada la terapia.

El aumento en los niveles de creatinina y urea, es debido a una falla renal como consecuencia de la hipercalcemia. La elevación de las enzimas hepáticas son como consecuencia de un daño hepático causado por la enfermedad.

Resultados del Plan Terapéutico

Una vez controlada la hipercalcemia y los vómitos, se inició la quimioterapia.

Se practicaron revisiones, hemogramas y químicas sanguíneas cada semana durante las primeras 8 semanas, posteriormente cada tres semanas, encontrando los siguientes cambios:

Semana 1:

-Anemia leve normocítica normocrómica no regenerativa (5.21×10^5 eritrocitos/ μ l).

-Leucocitosis (12×10^3 / μ l) con neutropenia y linfopenia.

Pueden ser a causa de la enfermedad o por la toxicidad de los fármacos de la quimioterapia.

En la química sanguínea:

-Los niveles séricos de creatinina y urea se encontraron ligeramente elevados (1.85 mg/dl y 53 mg/dl respectivamente).

-Los niveles séricos de ALT, FAS y SDH se encontraron elevados (82 U/l, 565 U/l y 66 U/l respectivamente).

Se realizó un ultrasonido donde se apreció que tanto el hígado como el bazo habían sufrido una disminución mayor de más del 50% del tamaño inicial y los ganglios mesentéricos se observaron de tamaño normal.

Semana 2:

-Leucocitos dentro de parámetros normales (12.8×10^3 / μ l) con linfopenia (3%).

- Anemia normocítica normocrómica no regenerativa (4.37×10^5 eritrocitos/ μ l).
- Trombocitopenia (150,000/ μ l).

Debido a los efectos tóxicos de la quimioterapia.

Semana 3 a 5:

- Persistió una anemia no regenerativa y linfopenia leve.
- Los valores en sangre de las enzimas hepáticas disminuyeron sin alcanzar la normalidad, así como los valores de creatinina y urea.

Semana 6:

Daisy se presentó al hospital con una traqueítis infecciosa por lo que se le administró Cefalexina 20 mg/kg cada 12 hrs por vía oral 8 días.

Todos los valores se encontraron dentro de los parámetros normales, excepto que persistió la anemia leve regenerativa.

Semana 8:

- Persistió la anemia leve regenerativa.
- Los niveles séricos de creatinina (1.62 mg/dl) y de urea (61 mg/dl) se encontraron ligeramente elevados
- Los niveles séricos de ALT, FAS y bilirrubina se encontraron elevados (110 U/l, 1315 U/l y 30 mg/dl, respectivamente).
- El calcio se encontró dentro de los parámetros normales (2.82 mmol/l).

Se realizó una ultrasonografía donde se encontró una hepatomegalia. El bazo y los riñones se observaron hipercóicos.

Daisy se encontraba en muy buen estado general, aunque presentó una pérdida de pelo, a consecuencia de la quimioterapia.

Semanas 11 a 20:

-Se encontró una anemia leve no regenerativa y linfopenia moderada.

-Los niveles de creatinina y urea se encontraron ligeramente elevados (1.87 mg/dl y 62 mg/dl respectivamente).

-Los niveles de ALT y FAS se encontraron elevados (106 U/l y 682 U/l respectivamente).

Semana 21:

-Se presentó con historia de vómito y anorexia: - Ranitidina 4 mg/kg cada 12 hrs por vía oral 8 días.

- Sucralfato 1g cada 8 hrs oral por 8 días.

Semana 22:

-Azotemia: -Creatinina aumentada (4.7 mg/dl)

-Urea aumentada (160 mg/dl)

-Proteinuria.

La azotemia y proteinuria son a causa de una falla renal crónica.

-Persiste la anemia leve no regenerativa y linfopenia.

Se le hospitalizó para administrarle fluidos (solución lactato Ringer's) con el fin de causar una diuresis para disminuir los niveles de creatinina y urea y así corregir la azotemia. Y se continuó con ranitidina.

Semana 25:

Los niveles de creatinina y urea continúan elevados (3.8 y 120 mg/dl respectivamente)

Semana 28:

-Daisy empeoró anímicamente, presentó vómito y anorexia.

-Niveles de Creatinina (5.8 mg/dl) y urea (320 mg/dl).

-Se decidió la eutanasia por una falla renal crónica.

CASO 3**Reseña****Nombre:** Laura**Especie:** *Canis familiaris***Raza:** Cocker Spaniel**Edad:** 8 años**Sexo:** hembra**Anamnesis**

Laura se presentó con una historia de vómito, depresión, pérdida de apetito, crecimiento del abdomen, se rehusaba a moverse y presentaba tos y descarga nasal desde una semana antes. Los propietarios habían notado un aumento de tamaño de unas masas aparentemente detrás de la mandíbula desde hace más de 15 días. Orina con frecuencia, pocas cantidades y de color oscuro.

Examen Físico

- Constantes fisiológicas: Temperatura: 39.2 °C
Frecuencia Cardíaca: 124/min
Frecuencia respiratoria: 16/min
Tiempo de llenado capilar: < 2 seg
- Peso 17.7 kg
- Aumento de tamaño de linfonódulos submandibulares y poplíteos.
- Pérdida de peso.
- Distensión abdominal.

- Estrés.
- Descarga nasal.
- Presencia de sangre en cámara posterior de ambos ojos.

Signos Clínicos

- Linfadenopatía generalizada.
- Letargia.
- Anorexia.
- *Depresión.*
- Vómito.
- Descarga nasal mucopurulenta .
- Tos.
- Deshidratación del 8%.
- *Hematuria.*
- Poliuria.

Diagnósticos Diferenciales

- Linfomas.
- Leptospirosis.
- Infección (bacteriana, viral o fúngica).
- Trastorno Inmunológico (lupus eritematoso sistémico).
- *Leucemia linfocítica.*

Diagnóstico Presuntivo

- Linfosarcoma o leucemia linfocítica.

Pruebas de Diagnóstico y Resultados

- Hemograma

	Valores obtenidos	Valores normales
Hematocrito (%)	38	37.0-55.0
Hemoglobina (g/dl)	12.2	12.0-18.0
Eritrocitos ($\times 10^5/\mu\text{l}$)	3.8	5.5-8.5
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	189	6.0-17.0
Neut seg $/\mu\text{l}$ (%)	18900 (10%)	3000-11500
Neut Banda $/\mu\text{l}$ (%)	0	0-300
Linfocitos $/\mu\text{l}$ (%)	134190 (71%)	1000-4800
Monocitos $/\mu\text{l}$ (%)	37800 (2%)	150-1350
Eosinófilos $/\mu\text{l}$ (%)	0	100-1250
Inmaduras $/\mu\text{l}$ (%)	32130 (17%)	-
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	81	200-900

Se reporta una presencia de linfocitos atípicos.

Se encontró:

Anemia no regenerativa.

Leucocitosis con linfocitosis y monocitosis.

Trombocitopenia.

Presencia de linfoblastos circulantes.

- **Química sanguínea**

	Valor obtenido	Valores normales
Glucosa (mg/dl)	120	70-100
Colesterol (mg/dl)	155	125-250
Urea (mg/dl)	25	20-40
Creatinina (mg/dl)	0.62	0.5-1.5
Calcio (mmol/l)	2.01	2.24-3.04
Fósforo (mmol/l)	1.8	0.5-2.6
Sodio (mmol/l)	137	141-152
Potasio (mmol/l)	4.2	4.4-5.4
Cloro (mmol/l)	190	178-195
Prot. Totales (g/dl)	9.6	5.4-7.5
Globulinas (g/dl)	1.5	0.5-1.2
ALT (U/l)	165	4-66
FAS (U/l)	60	23-87
SDH (U/l)	18	2-20
AST (U/l)	63	10-50
Bil. Tot. (mg/dl)	0.4	0.07-1.0

Hay un aumento considerable en ALT y AST por daño hepático.

Aumento de las proteínas totales y de las globulinas, debido a una respuesta antigénica hacia el tumor.

- **Urianálisis**

Color	Obscuro
Proteínas	Positivo*
Sangre	Positivo
Bilirrubinas	Negativo
Glucosa	Negativo
Nitritos	Negativo
Urobilinógeno	Negativo
Cetonas	Negativo
PH	7.5
Gravedad Especifica	1.010
Sedimento	Leucocitos y eritrocitos

*La proteinuria es de tipo Bence-Jones.

Los resultados indican la presencia de una cistitis, y la proteinuria de Bence-Jones es debida a la hiperglobulinemia a causa de una respuesta antigénica contra el tumor.

- **Radiografía**

Se apreció una esplenomegalia y hepatomegalia. En las radiografías tórácicas no se detectaron cambios.

- **Ultrasonido**

Se confirmó una esplenomegalia y hepatomegalia, y un agrandamiento de los linfonódulos mesentéricos.

- **Biopsia**

Se realizó una biopsia con aguja fina de un ganglio popliteo, donde se observó un resultado compatible con linfosarcoma, se procedió a tomar una biopsia completa del ganglio popliteo donde se confirmó el diagnóstico de linfosarcoma (30% de linfocitos medianos con cromatina anormal, 50% de linfocitos grandes con uno o varios nucleolos prominentes, citoplasma basofílico, zona clara perinuclear, y presencia de pocos linfocitos binucleados).

Diagnóstico Definitivo

Linfosarcoma grado V subgrado b, con traqueitis y cistitis secundarias.

Plan Terapéutico

Fluidoterapia: Solución de Ringer's lactato con 20 mEq KCl/l para restablecer la hidratación.

Antiheméticos: Ranitidina 4 mg/kg cada 12 hrs endovenosa por 4 días.

Antibióticos: Ampicilina 10 mg/kg cada 6 hrs endovenosa, con el fin de tratar la infección secundaria en vías respiratorias y de vías urinarias.

Quimioterapia: Se utilizó un protocolo quimioterapéutico combinado COP 2 (ver cuadro 7), además se agregó L-asparginasa 10,000 UI por vía intramuscular una vez a la semana por 7 semanas consecutivas.

Resultados del Plan Terapéutico:

Una vez restablecida la hidratación y obtenido el control del vómito, se inició la quimioterapia.

Se practicaron revisiones, hemogramas y químicas sanguíneas cada semana, encontrando los siguientes cambios:

Semana 1:

- Se apreció una disminución notable de los linfonódulos palpables(>50% aproximadamente).
- Disminuyó la leucocitosis (120,000/ μ l) con un 84% de células inmaduras.
- Persistencia de una anemia leve no regenerativa.
- La FAS continuó elevada (164 U/l).
- Persiste una hiperglobulinemia.

Laura regresó a casa.

Semanas 2 y 3:

Continúa una leucocitosis marcada ($>100000/\mu\text{l}$).

Semana 4:

Laura presentó anorexia, depresión, letargia y deshidratación.

-Fluidoterapia (solución Ringer's lactato).

-Antibioterapia (cefalexina 20 mg/kg cada 12 hrs).

Globulinas siguen aumentadas, así como FAS y ALT.

Leucocitosis severa ($405000/\mu\text{l}$).

Anemia severa no regenerativa (1.7 eritrocitos/ μl).

Trombocitopenia ($83000/\mu\text{l}$).

Semana 5:

Linfosarcoma con infiltración severa en médula ósea.

Se decidió la eutanasia de Laura por consentimiento del propietario.

CASO 4

Reseña

Nombre: Sophie

Especie: *Canis familiaris*

Raza: San Bernardo

Edad: 5 meses

Sexo: hembra

Anamnesis

Un día antes de presentarse le notaron el ojo derecho opaco y la presencia de ronchas en el cuerpo. No presentó comezón. No había tenido cambios en su dieta o en el ambiente. Lleva sus vacunaciones completas.

Examen Físico

- Constantes fisiológicas: Temperatura: 38.5 °C
Frecuencia Cardíaca: 120/min
Frecuencia respiratoria: 20/min
Tiempo de llenado capilar: < 2 seg
- Peso 29 kg.
- Presencia de nódulos, rojizos e hipertérmicos en piel (cabeza, espalda, abdomen, región perineal y muslos).
- Opacidad y dolor del ojo derecho.

Signos Clínicos

- Nódulos y placas eritematosas cutáneas.
- Opacidad corneal.
- Hiperemia conjuntival y escleral.

Diagnósticos Diferenciales

- Linfoma cutáneo.
- Traumatismo con laceración corneal.
- Dermatitis alérgica.
- Pioderma superficial generalizado.
- Demodicosis.
- Dermatofitosis.

Diagnóstico Presuntivo

- Linfoma cutáneo.

Pruebas de Diagnóstico y Resultados

• Hemograma

	Valores obtenidos	Valores normales
Hematocrito (%)	45	37.0-55.0
Hemoglobina (g/dl)	14	12.0-18.0
Eritrocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	4.8	5.5-8.5
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	5.9	6.0-17.0
Neut seg $/\mu\text{l}$ (%)	4248 (72%)	3000-11500
Neut Banda $/\mu\text{l}$ (%)	0	0-300
Linfocitos $/\mu\text{l}$ (%)	1239 (21%)	1000-4800
Monocitos $/\mu\text{l}$ (%)	354 (6%)	150-1350
Eosinófilos $/\mu\text{l}$ (%)	59 (1%)	100-1250
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	150	200-900

Se encuentra presente una anemia leve regenerativa y una trombocitopenia.

• Química sanguínea

	Valor obtenido	Valores normales
Glucosa (mg/dl)	95	70-100
Colesterol (mg/dl)	150	125-250
Urea (mg/dl)	22	20-40
Creatinina (mg/dl)	0.51	0.5-1.5
Calcio (mmol/l)	2.64	2.24-3.04
Fósforo (mmol/l)	1.9	0.5-2.6
Sodio (mmol/l)	142	141-152
Potasio (mmol/l)	5.0	4.4-5.4
Cloro (mmol/l)	180	178-195
Prot. Totales (g/dl)	7.2	5.4-7.5
ALT (U/l)	44	4-66
FAS (U/l)	21	23-87
SDH (U/l)	25	2-20
AST (U/l)	42	10-50
Bil. Tot. (mg/dl)	0.2	0.07-1.0

No existen cambios con valor diagnóstico.

ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

Plan Terapéutico

Tratamiento del glaucoma: -Metazolamida 4 mg/kg via oral cada 12 hrs.
-Manitol 2 g/kg endovenoso una sola dosis.
-Prednisona gotas 3 veces al día.
-Fosfoline 1 gota cada 72 hrs.

Debido a la temprana edad de Sophie, se decidió no dar un protocolo quimioterapéutico agresivo, por lo que sólo le fue administrada prednisona en una dosis de 2 mg/kg al día.

Resultados del Plan Terapéutico

Una semana después de iniciado el tratamiento, Sophie se presentó al hospital y se encontró que la presión intraocular se encontraba normal en ambos ojos, por lo que el glaucoma en ojo derecho se había corregido. Las lesiones en piel habían desaparecido, lo que indicó una buena respuesta al tratamiento con prednisona, sin embargo el pronóstico fue pobre, debido a la muy posible reincidencia del tumor. Se continuó con la misma dosis de prednisona por 8 días, disminuyéndola después a 1 mg/kg al día por 8 días y posteriormente cada 48 hrs. Un mes después las lesiones volvieron a aparecer, el propietario decidió no intentar una quimioterapia por lo que se decidió la eutanasia.

Conclusión de los Casos Clínicos

Caso 1

Dutchess fue diagnosticada con un linfosarcoma multicéntrico con un grado clínico IV subgrado b, debido a que no se encontró una implicación de la médula ósea en su presentación, aunque en realidad nunca fue tomada una biopsia de la médula ósea. Una quimioterapia COP fue utilizada por elección de costos por parte del propietario. *Dutchess* alcanzó una remisión completa que se observó a partir de la segunda semana después de iniciada la quimioterapia, sin embargo en la semana 5, se encontró que la médula ósea si se encontraba involucrada, por lo que pasó a ser un linfosarcoma con grado clínico V. El periodo de remisión fue de 147 días, presentando una reincidencia en la semana 21, dos semanas después se decidió la eutanasia, por lo que no se pudo realizar una terapia de rescate. El periodo de supervivencia fue de 161 días. La calidad de vida de *Dutchess* fue muy buena durante este tiempo, por lo que se considera que fue un buen resultado, tanto para el paciente, como para el propietario y para el hospital.

Caso 2

El caso de *Daisy* clasificado como un linfosarcoma multicéntrico con grado V subgrado b, es un caso con un pronóstico reservado debido a la presencia de una hipercalcemia, que aunque fue corregida, dio como resultado una falla renal. Aunado a que desde la presentación de la enfermedad existía un daño hepático considerable. El protocolo quimioterapéutico elegido fue el UW-M por la accesibilidad para el propietario para la adquisición de los fármacos, además de ser uno de los protocolos quimioterapéuticos más prometedores en el resultado. La anemia no regenerativa nunca pudo ser controlada, sin embargo nunca fue lo suficientemente grave como para poner en riesgo la vida del paciente. *Daisy* alcanzó una remisión completa a partir de la primera semana de tratamiento y con una duración de 196 días, al igual que el tiempo de supervivencia. La causa de la

eutanasia no fue por una reincidencia, esta se decidió debido a la falla renal crónica, por lo que si esta no se hubiera presentado, el tiempo de remisión y supervivencia podrían haber sido mucho más largos

Caso 3

El caso de Laura es un caso complicado debido a una implicación grave de la médula ósea, por lo que tenía un pronóstico pobre. La diferenciación con una leucemia linfocítica solamente fue hecha debido a la presencia de otros signos sistémicos como la linfadenopatía, la esplenomegalia y la hepatomegalia. Se diagnosticó con un linfosarcoma con grado clínico V subgrado b. Se utilizó un protocolo quimioterapéutico COP con la utilización además de L-asparginasa con el fin de obtener una mejor respuesta sin poner en riesgo al paciente. Laura alcanzó una remisión parcial desde la primera semana de tratamiento, nunca alcanzó una remisión completa. El tiempo de remisión y supervivencia fue de 35 días. Laura nunca tuvo una buena respuesta a la quimioterapia, por lo que el tratamiento no se consideró exitoso, sin embargo se hizo lo posible por mejorar la calidad de vida de Laura, pero al no haber una buena respuesta se decidió la eutanasia.

Caso 4

El caso de Sophie es un caso muy interesante debido a la presentación del linfosarcoma en un perro de tan poca edad. Sophie fue diagnosticada con un linfosarcoma cutáneo. A causa de su edad, no se eligió un protocolo quimioterapéutico agresivo, por lo que se optó por utilizar prednisona como agente único. Alcanzó una remisión completa 4 días después de iniciado el tratamiento. Un mes después las lesiones reincidieron y el propietario decidió la eutanasia.

5.-Discusión

En el presente trabajo se presentan los casos de un Cobrador de Labrador, un mestizo, un Cocker spaniel y un San Bernardo. Según la literatura citada, el linfosarcoma se presenta con mayor frecuencia en ciertas razas, como es el caso del San Bernardo, sin embargo el Cocker spaniel es una raza considerada con menor predisposición a padecer esta enfermedad. El Labrador de Cobrador y el mestizo no son razas consideradas como predispuestas en padecer de linfosarcoma (1, 6).

Es difícil establecer un diagnóstico presuntivo de linfosarcoma basado en la historia clínica y en el examen físico (1, 3, 8), sin embargo en los 4 casos presentados el diagnóstico presuntivo coincidió con el diagnóstico definitivo.

La presentación clínica que se indica con mayor frecuencia es la multicéntrica (1, 2, 3, 8) tres casos de los presentados son de presentación multicéntrica. El signo clínico que se presenta con mayor frecuencia en el linfosarcoma multicéntrico es una linfadenopatía generalizada, la cual se presentó en el caso 1 y 3, en el caso 2 los linfonódulos afectados únicamente fueron los mesentéricos, sin embargo en los tres casos se presentó una esplenomegalia y una hepatomegalia, que es un signo frecuente en este padecimiento (1). Se cita que la hipercalcemia se presenta en un 10% a un 40% de los casos (1, 2), el caso 2 fue el único que se detectó, por lo que los resultados coinciden con la literatura. La anemia es una de las anormalidades más comunes asociadas al linfosarcoma (1) y esta fue detectada en los casos 1, 3 y 4. Las variaciones en el conteo leucocitario se citan como variables (1, 2, 3), de los casos presentados, el 1, 2 y 4 se encontró un conteo leucocitario dentro de los valores normales, sin embargo en el caso 3 si se encontró una leucocitosis. Los cambios oftalmológicos en perros con linfosarcoma se indican en la literatura en más de un 30% de los casos (14), en el caso 3 y 4 estos fueron detectados.

El caso 4 es un caso de linfosarcoma cutáneo, los signos cutáneos encontrados fueron los citados con la literatura, sin embargo la edad del paciente no corresponde con lo

marcado por la literatura donde se cita que la edad promedio en presentarse es de 9.5 años (1), y el caso presentado es de un perro de 5 meses de edad.

El diagnóstico definitivo del linfosarcoma es por medio de una biopsia para un estudio histopatológico (1), el diagnóstico fue confirmado por medio de una biopsia en el caso 1, 2 y 4, pero el caso 3 fue confirmado por medio de una biopsia con aguja fina, que no es lo recomendado por la literatura (1).

Según la literatura citada es de gran importancia establecer una clasificación histológica para formular un pronóstico más certero y para elegir un protocolo quimioterapéutico adecuado (2), pero ninguno de los casos presentados se clasificó histológicamente.

El tratamiento de elección para el linfosarcoma multicéntrico es la quimioterapia combinada (1, 2, 3, 8). En el caso 1 se utilizó un protocolo quimioterapéutico COP (ver cuadro 7). En la literatura se indica un tiempo promedio de remisión de 130 días (2), a pesar de no ser un protocolo citado en presentar el mayor tiempo de remisión y supervivencia fue seleccionado debido a la decisión del propietario, sin embargo en este caso el paciente alcanzó 147 días de remisión, por lo que este periodo fue mayor que el citado por la literatura. En el caso 2 se eligió el protocolo UW-M (ver cuadro 10) que es uno de los protocolos reportados en presentar el mayor tiempo de remisión y supervivencia, con un promedio de 252 días y 357 días respectivamente (6), el tiempo de remisión de este caso fue de 196 días, menor al tiempo citado en la literatura, aunque este no pudo ser evaluado en su totalidad debido a la eutanasia del paciente por otra causa. En el caso 3 se eligió un protocolo quimioterapéutico COP con la utilización además de L-asparginasa con el fin de obtener una mejor respuesta, sin embargo el paciente sólo alcanzó un tiempo de remisión de 35 días, tiempo muy corto en comparación a los citados en la literatura (2).

El tratamiento con mejores resultados para el linfosarcoma cutáneo citado en la literatura es la utilización de un protocolo combinado (1, 3), sin embargo en el caso 4 no se

eligió un protocolo combinado debido a la edad del paciente, por lo que se optó por utilizar prednisona como único agente. La remisión completa fue de 28 días, igual que el tiempo de supervivencia. Fue una respuesta muy por arriba de lo esperado debido a que el linfosarcoma cutáneo rara vez responde a la quimioterapia y sobre todo si esta es realizada con un protocolo con prednisona como único agente (1). La literatura señala la utilización de retinoides con gran éxito y sin efectos secundarios de gravedad (1), sin embargo a pesar de ser una buena opción para el tratamiento del paciente de este caso, no fueron utilizados.

Aunque la literatura cita protocolos quimioterapéuticos de rescate (2), en ninguno de los casos presentados fueron administrados debido a que se practicó la eutanasia por decisión del propietario o por causa de otra enfermedad presente que impidió la recuperación del paciente, lo que crea por un lado una pobre valoración de los protocolos quimioterapéuticos, así como una falta de práctica de protocolos de rescate.

6.-Conclusiones

El linfosarcoma es un padecimiento que a pesar de haber sido diagnosticado desde hace varias décadas, aún requiere de mucha investigación para establecer un protocolo quimioterapéutico más adecuado, que además de mejorar alargue el tiempo de vida del paciente, mejore su calidad y disminuya los efectos secundarios. Por lo general, la posibilidad de cura del linfosarcoma es rara, sin embargo la utilización de la quimioterapia alarga el tiempo y la calidad de vida en la mayoría de los pacientes, por lo que el tratamiento en este tumor si esta indicado. Existen muchos protocolos quimioterapéuticos, de estos, se ha visto que los protocolos que tienen una mayor eficacia son los protocolos que combinan varios fármacos. Los protocolos quimioterapéuticos con un solo fármaco o combinado son apropiados para diferentes propietarios y diferentes pacientes bajo diferentes circunstancias.

El pronóstico y la respuesta terapéutica, son difíciles de determinar basándose en un criterio clínico e histopatológico y el problema de la clasificación del linfosarcoma no se ha resuelto del todo aún. Y aunque los modelos de clasificación histológica para el linfosarcoma en medicina humana sirven como base de la clasificación de este en medicina veterinaria, no han sido de gran utilidad debido a la diferencia histológica en su presentación en ambas especies, por lo que se han elaborado nuevos sistemas de clasificación, que incluyen otros parámetros, para poder tener un sistema de clasificación que sea mas útil en la determinación de un pronóstico más certero y un protocolo terapéutico mas exitoso para cada grupo.

El diagnóstico definitivo es por medio de la biopsia del tejido involucrado.

El protocolo COP es un protocolo quimioterapéutico relativamente barato con un bajo riesgo de toxicidad, los pacientes tienen una buena tolerancia hacia este y es muy manejable para el médico veterinario.

Es importante que al cliente le sean dadas todas las opciones y que la mejor opción sea la primera en utilizarse. Como regla general, los protocolos combinados son superiores que los protocolos con un solo agente. Cada vez que un fármaco efectivo es agregado al protocolo COP, el tiempo de remisión mejora, pero al mismo tiempo aumenta el costo y el potencial de toxicidad. Es importante que los clientes se den cuenta de que una segunda o tercera remisión es posible con terapia apropiada. Estas remisiones son mas difíciles de alcanzar y el tiempo de duración generalmente es de la mitad que la anterior remisión. Para clientes que no pueden tolerar o que no lo acepten por los riesgos de toxicidad, el protocolo utilizando únicamente prednisona (40 mg/m² al día oral por 7 días luego cada 48 horas) o en combinación con clorambucilo (6 a 8 mg/m² cada 48 horas oral), puede dar un alivio con poco riesgo de que se presenten efectos secundarios. Un hemograma completo debe realizarse cada 2 a 3 semanas para asegurarse de que no se presente una mielosupresión.

La doxorubicina administrada cada tres semanas por 5 a 8 tratamientos en una dosis de 30 mg/m² (1 mg/kg en perros pequeños) es el fármaco mas efectivo utilizado como único agente. Este tratamiento presenta una remisión relativamente alta con relativamente poca toxicidad que ponga en riesgo la vida del paciente y el costo es razonable para la mayoría de los clientes. Se ha encontrado que es mas seguro obtener una segunda remisión si al paciente se le administra el tratamiento de inducción con doxorubicina y el de rescate con COP, que si COP es utilizado primero. Los protocolos quimioterapéuticos más efectivos a la fecha son los que utilizan cinco fármacos en combinación: L-asparginasa, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona. Aunque estos protocolos requieren una comunicación mas intensa entre el propietario y el veterinario, así como monitoreo de una posible intoxicación, en general el nivel de satisfacción del cliente, el paciente y el veterinario es alto.

El uso de la quimioinmunoterapia parece prometedor, y con la realización de estudios en un futuro sobre este tema, se probará que la inmunoterapia en conjunto con los protocolos quimioterapéuticos, dará como resultado tratamientos más eficaces.

Aunque el uso de los agentes quimioterapéuticos se puede asociar con efectos secundarios severos, en la práctica, las complicaciones de la terapia son mínimas a inexistentes. El clínico usualmente aprende a sentirse más cómodo con la administración de los quimioterapéuticos conforme trata más pacientes, hasta el punto en que el tratamiento de un paciente con cáncer se vuelve rutinario.

Generalmente el pronóstico para los perros que padecen de linfoma es afectado favorablemente si un diagnóstico temprano es realizado y si el paciente responde favorablemente a la terapia inicial. Los animales que alcanzan una remisión completa tienen un mayor tiempo de supervivencia comparado a los perros que sólo alcanzan una remisión parcial.

El uso de la cirugía y la radioterapia en el tratamiento del linfoma es limitado debido a que la presentación de este generalmente es multicéntrica.

El diagnóstico orientado a problemas, debe de realizarse en cualquier caso clínico, incluyendo al linfoma. Todo clínico debe aproximarse al caso utilizando una lógica donde se identifiquen los problemas iniciales, para construir una lista de diagnósticos diferenciales razonables, y así poder realizar en determinado momento alguna terapia adicional basada en la información presentada. Todos los problemas identificados deben siempre de ser colocados en orden de importancia para atender apropiadamente al paciente. La falla en el seguimiento de uno o más problemas puede resultar en la falla o retraso de una terapia adecuada, un mayor gasto económico para el propietario y puede poner en riesgo la vida del paciente.

7.-Literatura Citada

1. Morrison, Wallace B.: Cancer in Dogs and Cats, Medical and Surgical Management. Williams and Wilkins. EUA. 1998.
2. Ogilvie GK, Moore AS. Managing The Veterinary Cancer Patient. Trenton: Veterinary Learning Systems. EUA. 1995.
3. MacEwen EG, Withrow SJ. Small Animal Clinical Oncology. 2nd edition. Saunders Co. EUA. 1996.
4. Rallis T, Koutinas A, Lekkas S, Papadiamantis C. Lymphoma (Malignant Lymphoma, Lymphosarcoma). Journal of Small Animal Practice. 1992, 33:2, 72-79.
5. Morris JS, Dunn JK, Dobson JM. Canine Lymphoid Leukaemia and Lymphoma with Bone Marrow Involvement: A Review of 24 Cases. Journal of Small Animal Practice. 1993, 34, 72-79.
6. Keller ET. Immune-Mediated Disease as a Risk Factor for Canine Lymphoma. Cancer. 1992. 70 (9), 2334-7.
7. Reif JS, Kimberly SL, Ogilvie GK. Residential Exposure to Magnetic Fields and Risk of Canine Lymphoma. American Journal of Epidemiology. 1995. 141 (4) 352-359.

8. Capurro C, Buracco P, Rossi L. Lymphoma in Dogs. *European Journal of Companion Animal Practice*. 1992. 2 (2) 7-19.
9. Greenlee PG, Filippa DA, Quimby FW, Patnaik AK, Calvano SE, Matus RE, Kimmel MA, Hurvitz AJ, Lieberman PH. Lymphomas in Dogs. A Morphologic, immunologic and Clinical Study. *Cancer*. 1990. 66 (3) 480-490.
10. Raskin RE, Nipper MN. Cytochemical Staining Characteristics of Lymph Nodes from Normal and Lymphoma-Affected Dogs. *Veterinary Clinical Patology*. 1992. 21 (2) 62-67.
11. Carter RF, Valli VEO. Advances in the Cytologic Diagnosis of Canine Lymphoma. *Seminars in Veterinary Medicine Surgery (Small Animal)*. 1988. 3 (3) 167-175.
12. Dobson JM, Gorman NT. *Cancer Chemotherapy in Small Animal Practice*. Blackwell Scientific Publications. Reino Unido. 1993.
13. Rosenthal RC. The Treatment of Multicentric Canine Lymphoma. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1990.20 (4) 1093-1104.
14. Krohne SG, Henderson NM, Richardson RC, Vestre WA. Prevalence of Ocular involvement in Dogs With Multicentric Lymphoma: Prospective Evaluation of 94 Cases. *Veterinary and Comparative Ophthalmology*. 1994. 4 (3) 127-135.

15. Bruyette D. Case Management (Canine Lymphoma). *Waltham International Focus*. 1993. 3 (1) 25-29.
16. Madewell BR. Symposium on Canine Hematopoietic Tumors: Canine Lymphoma. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1985. 15 (4), 709-721.
17. Rosenthal RC. Controversies in Clinical Oncology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1996. 26:1, 63-71.
18. Couto GC. Management of Complications of Cancer Chemotherapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1990. 20 (4), 1037-1051.
19. Ruslander D, Moore AS, Gliatto JM, L'Heureux D, Cotter SM. Cytosin Arabinoside as a Single Agent for the Induction of Remission in Canine Lymphoma. *Journal Veterinary Internal Medicine*. 1994. 8 (4) 299-301.
20. Keller ET, MacEwen EG, Rosenthal RC, Helfand SC, Fox LE. Evaluation of Prognostic Factors and Sequential Combination Chemotherapy With Doxorubicin for Canine Lymphoma. *Journal Veterinary Medicine*. 1993. 7 (5) 289-295.