



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Estudios Superiores
Cuautitlán

PRINCIPALES TERAPIAS ONCOLÓGICAS UTILIZADAS EN LA CLÍNICA DE PERROS Y GATOS (INVESTIGACIÓN DOCUMENTAL)

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA

P R E S E N T A

IVETTE PARTIDA CÁZARES

Asesor: MVZ. Ismael Hernández Ávalos
Coasesor: Dr. Miguel Angel Cornejo Cortés



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y a mi hermano Israel por ser los amores de mi vida y en quienes siempre podré contar y confiar, por la vida que me han ayudado a construir y que sigue desarrollándose maravillosamente gracias al amor, respeto, ímpetu y entereza que han sabido procurarme; por creer en mí y dejarme crecer junto a ustedes espiritual y emocionalmente. He aprendido de la fortaleza de mi madre, sabiduría de mi padre y nobleza de mi hermano para vivir feliz. El amor que siento por ustedes es el que siempre he anhelado tener y para mí, la búsqueda del amor eterno ha terminado. Soy tan afortunada de tenerlos y estoy profundamente agradecida con Dios por permitirnos estar juntos.

A mi amada familia Hernández Partida cuyos integrantes Luz María, Víctor Manuel, Yazmín, Karina y Víctor son parte de mi vida. El tiempo se ha encargado de consolidar la amistad y el amor que siento por ustedes.

A mis amados abuelitos Elpidia y José por amarme, cuidarme y regalarme su sabiduría. Le agradezco a Dios y a la vida, que les permita compartir conmigo este logro que también es suyo.

A mis amados abuelitos Julia y Manuel porque siempre están en mi mente. La separación física es parte de la vida pero los recuerdos que conservo de ustedes son suficientes para sentirlos junto a mí.

A Isabel por brindarme su amistad incondicional, por apoyarme en lo que creo, porque está junto a mí en la adversidad y en la dicha. Eres una mujer en quien siempre podré confiar, que admiro y amo por su valor, sabiduría y franqueza. Yoalli y Amellalli son unas niñas física y emocionalmente hermosas porque son un reflejo de ti. Considero nuestra amistad única e invaluable.

A Juan Carlos, porque me ha enseñado que la vida no tiene porque ser un dolor de cabeza y que el buen humor en los tiempos difíciles es una fortaleza inquebrantable. Eres sorprendentemente sabio, los consejos que me das los valoro profundamente. Agradezco infinitamente la amistad, amor y apoyo que me haz brindado durante todos estos años. Te amo querido amigo.

A mis adorables amigochas Elisa, Pamela y Dulce porque su paciencia, cariño y sostén, han fortalecido las esperanzas que me hacen seguir adelante. No encuentro las palabras para describir la admiración y respeto que siento por ustedes, sin embargo, tengo toda una vida para demostrárselos. Las amo.

A Julieta, Isaac, Mario y Ernesto por el apoyo, confianza y cariño que me han brindado durante todos estos años de dicha. Gracias por compartir su vida conmigo. Los amo.

A Víctor, Ismael y Miguel Angel porque me han demostrado que el cariño y respeto pueden lograr grandes éxitos en la vida. Son personas admirablemente inteligentes y en quienes veo unos grandes amigos. Aprecio enormemente lo que han hecho por mí. Los amo.

A Mariela, Carolina, Diana, Carlos Israel y Carlos Montoya, de quienes he aprendido que el éxito profesional depende de un esfuerzo constante y una entrega total, por regalarme algo que es extraordinario y que valoro como a un tesoro: su amistad. El amor que siento por ustedes es inmenso. Gracias por regalarme sus conocimientos y por confiar en mí. Dios es tan grande que me permite conocer personas increíblemente bellas como ustedes. Los amo.

A los doctores Elizabeth y Humberto por ser las extraordinarias personas que tanto admiro; la tenacidad, ímpetu, humildad y respeto que muestran por la vida y su profesión son formidables. Agradezco infinitamente la confianza que han depositado en mí. La amistad y amor que siento por ustedes crece día con día.

A Patricia y Claudia por ser tan pacientes conmigo y brindarme su amistad. Siento un gran cariño hacia ustedes.

A los amigos que amo y que extraño: Natalia, Omar Acosta, Yael, Adriana, Alfredo, Néstor Daniel, Gustavo, Saúl, Carlos Valadéz, Andrés, Antonio, Rodrigo, Cuauhtémoc, Víctor Aguilar, Luis, Aurora, Ericka, Elizabeth, Angélica, Verónica, Beto y Ale. La distancia únicamente es eso, una palabra. Siempre están en mis pensamientos.

A mis queridos profesores Patricia García, Fernando Viniegra, Katiuska Olmos, Gabriela Boneta, Alejandra Alcérreca, Hilda, Dora Luz, Eugenio Bravo, Dr. Navarro, Dr. Gabriel Ruiz, Arturo Sandoval, Raúl García Tinajero, Raúl Mar, Lulú, Alfredo Cuellar, Magdalena Guerrero, Ingeniero Fones, Fernando Altamirano, César, Raúl Aguilar. Gracias por la formación, enseñanza y valores que recibí de ustedes.

A Baghera, Calvin, Pebbles, Candy, Escarto, Sasha, Sheer – Kan, Samantha, Trosky, Coqueta y Chiquita por ser la inspiración que me llevó a comenzar esta maravillosa aventura.

... a mí amada Facultad

... a la UNAM

1. ÍNDICE

Página

2. Resumen	6
3. Introducción	7
4. Justificación	11
5. Objetivos	12
5.1 Objetivo general	12
5.2 Objetivos particulares	12
6. Material y métodos	13
7. Desarrollo	14
7.1 Fisiopatología del cáncer	14
7.1.1 Patogénesis	17
7.1.2 Metástasis	25
7.1.3 Estadificación tumoral	27
7.2 Diagnóstico oncológico	29
7.2.1 Historia clínica	31
7.2.2 Síndromes paraneoplásicos	32
7.2.3 Análisis de laboratorio	42
7.2.4 Citología	42
7.2.5 Biopsia	48
7.2.6 Microscopía electrónica	50
7.2.7 Hibridación <i>in situ</i>	50
7.2.8 Inmunohistoquímica	51
7.2.9 Ploidía	51
7.2.10 Citometría de flujo	52
7.2.11 Imagenología	52
8. Alternativas terapéuticas convencionales	64
8.1 Cirugía	65
8.1.1 Radioterapia	65
8.1.2 Terapéutica farmacocitostática	75
8.1.3 Dosificación por superficie corporal en m ²	85
8.1.4 Fases del tratamiento farmacocitotóxico	88
8.1.5 Descripción farmacológica de los medicamentos antineoplásicos	89

8.1.5.1 Agentes alquilantes	90
8.1.5.2 Alcaloides antimicrotúbulos o con unión a la tubulina	98
8.1.5.3 Fármacos que interactúan con la topoisomerasa	100
8.1.5.4 Análogos del platino	103
8.1.5.5 Antimetabolitos	105
8.1.5.6 Antibióticos antitumorales	111
8.1.5.7 Enzimas	116
8.1.5.8 Hormonas	119
8.6 Alternativas terapéuticas de nueva generación	121
8.6.1 Hipertermia	121
8.6.2 Terapia fotodinámica	122
8.6.3 Criocirugía	126
8.6.4 Inmunoterapia	127
8.6.4.1 Inmunoterapia activa	127
8.6.4.2 Inmunoterapia específica	130
8.6.5 Nanotecnología	134
9 Medicina complementaria y alternativa para pacientes con cáncer	137
9.1 Medicina botánica (herbolaria o fitoterapia)	137
9.2 Acupuntura	142
10. Conclusiones	145
11. Anexo 1	147
12. Anexo 2	154
13. Literatura citada	158

2. RESUMEN

Con la finalidad de proporcionar material de investigación documental acerca de los detalles prácticos de los aspectos generales de la información básica en la Oncología Veterinaria en perros y gatos, así como para el apoyo didáctico de los alumnos y profesionales de la carrera de Medicina Veterinaria y Zootecnia, se procedió a la revisión detallada de las diversas fuentes bibliohemerográficas, en las que se incluyó la consulta de textos especializados en Oncología Veterinaria, Farmacología tanto de medicina veterinaria como de humana, así como memorias de congresos, revistas especializadas, tesis, bases de datos, boletines informativos y artículos científicos en Internet relacionados con el tema. A partir de ello, se hizo la recopilación de datos, y para el desarrollo de la presente tesis, se hizo una breve introducción a la fisiopatología del cáncer, así como una descripción de la patogénesis, metástasis, estadificación tumoral, diagnóstico y síndromes paraneoplásicos. Posteriormente se presentan los aspectos más relevantes de la farmacología clínica, describiendo en su caso los fármacos utilizados en la terapéutica anticancerosa de perros y gatos, haciendo énfasis en el estudio de su nombre genérico, origen y química, acción farmacológica, farmacocinética, farmacodinamia, posología, usos terapéuticos, reacciones adversas, contraindicaciones, interacciones farmacológicas y forma farmacéutica. Así mismo, en el presente documento también se incluyen terapéuticas de nueva generación y alternativas que son útiles en el tratamiento del cáncer. Se concluye que este trabajo es una guía para la Oncología Veterinaria, por lo que no sustituye a un texto y se tendrá que recurrir a la literatura especializada cuando este trabajo sea rebasado en sus pretensiones de ser una guía fácil y rápida para el clínico y/o estudiante de la carrera.

3. INTRODUCCIÓN

La terapéutica anticancerosa es una disciplina reciente, de hecho el primer agente con esta acción farmacológica fue descubierto durante la segunda guerra mundial, el cual se denominó mostaza nitrogenada. Este compuesto se utilizó por primera vez en 1942 en un paciente humano afectado por un linfoma, en el cual los resultados fueron alentadores, sin embargo la toxicidad (marcada interrupción de la mitosis, desintegración de elementos formados de tejido linfoide y médula ósea, intensas inmunodepresiones y mielosupresiones, así como grave toxicidad en el conducto gastrointestinal) fue evidente (Álvarez, 2004). Posteriormente y ante las observaciones realizadas ya no fue utilizada, ya que surgieron otro tipo de medicamentos clasificados como antimetabolitos, quienes tomaron auge durante la última parte del siglo XX (Lanore y Delprat, 2004).

A esta ciencia se le ha llamado Quimioterapia, no obstante éste término ha sido utilizado de forma errónea, ya que con este concepto se hace referencia al estudio de las sustancias utilizadas en contra de agentes patógenos específicos, causantes de enfermedades infecciosas en los animales y el hombre. Esta ciencia incluye el conocimiento de los antiparasitarios, antivirales, antimicóticos, antisépticos y desinfectantes (Fuentes, 2002; Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006). Por lo que, el nombre correcto de ésta rama de la Farmacología es terapéutica antineoplásica o citostática, que Rogers y Coppoc (2001) definen como la administración de fármacos para destruir o inhibir el crecimiento de células extrañas, en este caso células cancerosas.

En Medicina Veterinaria esta materia aún es joven, ya que las primeras publicaciones fueron hechas por Cotter (protocolos para terapia de linfomas) en 1983, citado oportunamente por Morris y Dobson (2002). Sin embargo, la utilización de los agentes antineoplásicos ha evolucionado en los últimos 20 años, donde se describe la síntesis de nuevos fármacos cada año y protocolos donde se efectúan pruebas estadísticas.

En definición, el cáncer es un desorden en el que se observa una proliferación excesiva e incontrolada de las células; por lo que el conocimiento acerca de las fases

celulares para obtener su total desarrollo, así como la apoptosis, carcinogénesis, síndromes paraneoplásicos y la casacada de la metástasis, son indispensables para una mejor comprensión de la enfermedad (Rosenthal, 2001). Así mismo, es necesario recordar que la clasificación de las neoplasias se basa en un sistema binominal, refiriéndose en primera instancia a si son de carácter benigno o maligno y en segundo término al tipo de tejido de origen que presentan, ya sea mesenquimatoso, epitelial y en algunos casos de cáncer de glándula mamaria, tejido mixto (Cullen *et al.*, 2002).

La cirugía, la radioterapia y sobre todo, la terapéutica citostática forman parte del arsenal terapéutico de los veterinarios clínicos. En realidad, la comprensión creciente de la biología del cáncer ha dejado claro que la combinación de la extirpación quirúrgica de una masa primaria con terapia antineoplásica dirigida a la enfermedad sistémica, es la manera más lógica y potencialmente eficaz de manejar los tumores malignos (Morris y Dobson, 2002).

De esta manera el empleo correcto de los fármacos citostáticos requiere del conocimiento de sus propiedades farmacológicas y de su toxicidad potencial, así como de las recomendaciones puestas al día sobre la manipulación segura de los mismos. No obstante, a pesar de la creciente experiencia en el empleo de los agentes antineoplásicos, la terapia suele no ser curativa. Al respecto, se considera que la curación del cáncer es la meta ideal, aunque su remisión y/o paliación es con frecuencia más fácil de conseguir (Rogers y Coppoc, 2001).

La prevención y el diagnóstico temprano del cáncer, son la clave para la reducción de las muertes relacionadas con esta enfermedad, de esta forma resulta lógico que los propietarios de los animales domésticos soliciten terapias más sofisticadas para prolongar la vida de sus mascotas (Ogilvie *et al.*, 2006).

Actualmente los avances en la investigación para el tratamiento del cáncer, aumentan las expectativas de vida de las mascotas, siendo posible llegar a la curación. Es por ello que surgen nuevos conceptos, tal es el caso de la terapia con genes, la cual se ha mencionado en el ámbito de la medicina, por lo menos durante los últimos catorce años. Sin embargo, la tecnología para la manipulación genética, así como la liberación de los genes intactos ha sido recientemente utilizada en Medicina Veterinaria. Como

simple definición, se describe a esta terapia como la introducción de uno o varios genes dentro de una célula para tratar o prevenir el cáncer (Ogilvie *et al.*, 2006). De hecho, estos investigadores documentan la utilización del gen humano tirosinasa, mediante una vacunación xenogénea de DNA en perros con melanoma maligno avanzado; al respecto se menciona que es una modalidad terapéutica potencial, segura y que induce una buena respuesta inmune en este tipo de padecimiento, ya que las reacciones adversas son mínimas en los pacientes.

Como puede observarse, la terapéutica del cáncer debe ser integral, así por ejemplo: Adenocarcinomas nasales deben ser tratados mediante la rinoplastia, apoyándose mediante el uso de agentes citostáticos como el Cisplatino en combinación con un sensibilizador de radiaciones, quienes en conjunto mejoran el tiempo de supervivencia del paciente. Este padecimiento responde mejor a la terapia con radiaciones que el carcinoma de células escamosas o el carcinoma indiferenciado, en los cuales se tienen pronósticos relativamente favorables (Malinowski, 2006).

Del mismo modo, en casos de Mastocitoma canino la búsqueda de un protocolo terapéutico racional se ha convertido en uno de los principales objetivos de la Oncología Veterinaria, ya que el comportamiento clínico de éste es impredecible, así por ejemplo en casos de mastocitomas bien diferenciados, localizados o pequeños, el abordaje terapéutico suele tener como resultado un mayor índice de fracasos que de éxitos, así también se reporta con frecuencia un elevado porcentaje de recidivas, exacerbación de síndromes paraneoplásicos o incluso, la diseminación del proceso. De esta manera la cirugía, radioterapia (sólo si no se ha podido realizar una extirpación quirúrgica completa), administración de corticoides (prednisona) y agentes citostáticos (Vinblastina y Clorambucilo), son las herramientas más completas para el abordaje terapéutico de esta enfermedad (Martínez, 2003).

Sin embargo, actualmente en el ámbito de la medicina veterinaria también se documentan terapias alternativas que son coadyuvantes para el tratamiento del paciente oncológico, como por ejemplo la Acupuntura, cuya base científica ha sido fundamentada en el conocimiento de los péptidos opioides endógenos y la estimulación del sistema inmunológico; por lo que los resultados obtenidos hasta este momento, han sido favorables en cuanto a analgesia e inflamación. Entre otras ventajas del empleo de

la Acupuntura como terapia adjunta a la medicina tradicional se citan también, la disminución de los efectos tóxicos secundarios de citostáticos y radioterapias, en cuanto a problemas gastrointestinales, leucopenia, edema de las extremidades y disneas, así también proporciona menor ansiedad del paciente, aumento de las células natural killer (NK) y linfocitos T en sangre periférica y una mayor producción de interferón e interleucina 2 que acelera el proceso de cicatrización. Cabe mencionar que las terapéuticas complementarias no reemplazan a los tratamientos convencionales, pero si favorecen la posibilidad de una mejor calidad de vida del paciente (Rodekhor, 2003).

Por lo que, la finalidad del presente estudio es realizar una investigación documental para compilar los diversos protocolos oncológicos que han sido utilizados en la práctica clínica veterinaria, describiendo las principales características de los mismos, agrupando dichos protocolos en tratamientos con fármacos citostáticos, tratamientos quirúrgicos, radioterapias y alternativas terapéuticas (convencionales y de nueva generación), para lo cual en el primer caso será necesario realizar la descripción farmacológica de los medicamentos citostáticos de uso frecuente en la clínica de perros y gatos.

4. JUSTIFICACIÓN

Como consecuencia de los progresos en el equipamiento de las clínicas veterinarias en general y de las investigaciones acerca de las causas de las enfermedades caninas y felinas, el diagnóstico de una neoplasia es cada vez más frecuente, aunque por otro lado, se desconocen las cifras exactas de la incidencia de tumores en estas especies. Al respecto, estimaciones conservadoras sugieren que 1 de cada 10 pacientes desarrolla un tumor durante el transcurso de su vida, sin embargo, los estudios epidemiológicos en México acerca de las neoplasias en pequeños animales son escasos y en general se han valorado en perros, por lo que las referencias existentes sugieren que la piel y los tejidos blandos, son los más involucrados en el desarrollo tumoral, seguidos por la glándula mamaria, tejido hematopoyético (incluyendo los linfoides), aparato urogenital, órganos endócrinos, tubo digestivo y orofaringe. Por lo que en la presente investigación documental se describen las diferentes terapéuticas que se incluyen en los protocolos oncológicos que han sido utilizados por la medicina veterinaria a partir de los últimos siete años, haciendo énfasis en que el tratamiento del cáncer debe ser integral. Así mismo el presente texto pretende ser una herramienta más en el diagnóstico clínico para poder implementar la terapéutica correcta contra los tipos más comunes de cáncer en perros y gatos, ya que en la actualidad la formación del médico en Oncología Veterinaria es indispensable.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

1. Dar a conocer las diferentes terapéuticas de los protocolos oncológicos mediante una investigación documental.

5.2 Objetivos particulares

1. Realizar una investigación documental a partir de revistas científicas, libros, bases de datos y congresos (últimos 7 años) para compilar los diversos protocolos oncológicos que han sido utilizados en la práctica clínica veterinaria para tratar a pacientes caninos y felinos domésticos afectados con cualquier tipo de cáncer, describiendo las principales características de los mismos.
2. Agrupar los protocolos de las terapias oncológicas en: A) Tratamientos con fármacos citostáticos, B) Tratamientos quirúrgicos, C) Radioterapias y D) Alternativas terapéuticas (convencionales y de nueva generación).
3. Realizar la descripción farmacológica de los medicamentos citostáticos de uso frecuente en la clínica de perros y gatos.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Tomando como base los objetivos y de acuerdo a las normas planteadas por el método científico, el presente estudio se basará en la realización de las líneas propuestas por la investigación documental, fundamentada en la búsqueda de información relevante en el campo de la Medicina Veterinaria y Zootecnia, en especial para el apoyo de la actualización de conocimientos en Oncología Veterinaria. Por lo que las fuentes de información fueron las siguientes:

1. Libros
2. Revistas especializadas
3. Memorias de congresos
4. Tesis
5. Bases de datos
6. Boletines informativos
7. Artículos científicos en Internet

Siendo el método científico una sucesión de pasos ligados entre sí, se deben establecer las fases que se han de desarrollar con un orden lógico, así de esta manera la metodología para la realización del presente estudio fue la siguiente:

1. Selección del tema
2. Planeación del trabajo
3. Acopio de información
4. Redacción de la tesis

7. DESARROLLO

7.1 FISIOPATOLOGÍA DEL CÁNCER

El desarrollo del cáncer es un proceso de múltiples pasos que involucran una suma de cambios o errores en el Ácido Desoxirribunucleico (DNA). Los pasos que conducen a una transformación neoplásica de una célula no están del todo comprendidos, pero el cambio fundamental consiste en la alteración de los genes que controlan el crecimiento y la diferenciación celular (Morris y Dobson, 2002).

La transición de una célula normal con desarrollo controlado a una célula cancerosa maligna requiere varias mutaciones, por ello y para una mejor comprensión de la fisiopatología es necesario recordar las fases que componen el ciclo celular (Lanore y Delprat, 2004), que se describen a continuación:

La función básica del ciclo celular es la de duplicar en forma exacta la cantidad de DNA cromosómico y luego distribuir las copias en células hijas genéticamente iguales. La duración del ciclo celular varía de manera significativa en los distintos tipos celulares. A continuación, se describe la secuencia de procesos que tienen lugar en una célula de mamífero de división relativamente rápida, con un ciclo celular de alrededor de 24 horas (Alberts *et al.*, 2006).

Este ciclo se divide en cuatro fases. Cuando la célula se examina con un microscopio, los dos acontecimientos más notables del ciclo celular consisten en la división del núcleo, proceso denominado *mitosis*, y la división de la célula en dos partes, proceso denominado *citocinesis*. Uno y otro constituyen la **fase M** del ciclo celular; en una célula de mamífero dura alrededor de una hora, lo cual representa solo una pequeña fracción del tiempo total del ciclo (Alberts *et al.*, 2006).

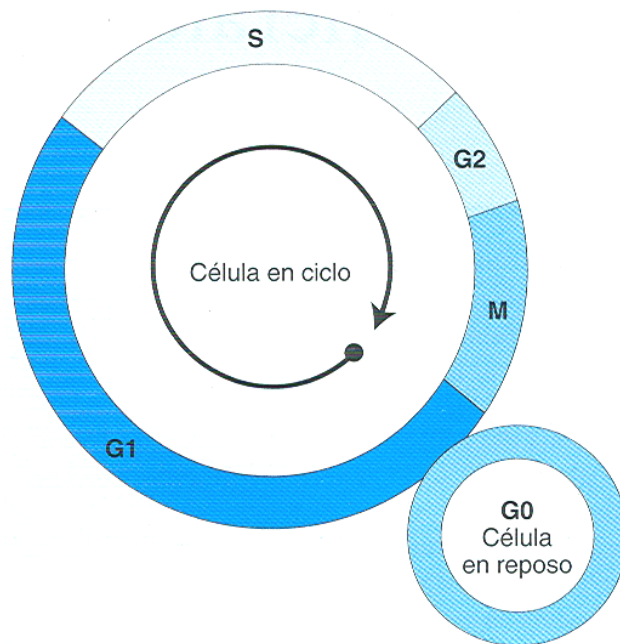
El período entre una fase M y la siguiente, se denomina **interfase**. En el examen microscópico, se tiene la falsa impresión que durante este intervalo la célula aumenta de tamaño sin que se produzcan otros acontecimientos de importancia. Sin embargo, la interfase es un período muy activo que comprende las tres fases restantes del ciclo celular. Por otro lado, durante la **fase S** (“S” por síntesis) ocurre la replicación del DNA nuclear, un requisito esencial para que pueda producirse la división celular. La fase S es

precedida y seguida, respectivamente de dos fases en las que la célula continúa su crecimiento. La **fase G₁** (“G” del inglés gap que significa intervalo) es el tiempo que media entre el final de la fase M y el comienzo de la fase S (síntesis de DNA). La **fase G₂** es el tiempo que media entre el tiempo de la fase S y el comienzo de la fase M. Durante estos intervalos la célula monitorea el ambiente intracelular y extracelular para asegurarse de que las condiciones sean las apropiadas y se hayan completado los preparativos antes de encarar las complejas tareas asociadas con la fase S y la mitosis. En puntos determinados de G₁ y G₂ la célula debe decidir si pasa a la fase siguiente o efectúa una pausa que permita ganar tiempo para completar la preparación (Alberts *et al.*, 2006).

Uno de los mecanismos moleculares responsables de interrumpir la progresión del ciclo celular en los distintos tipos de control, consiste en la interrupción del ciclo celular en G₁ en presencia de un daño del DNA, lo cual asegura que la célula no replique el DNA dañado. Esta lesión determina un incremento de la concentración y la actividad de la proteína reguladora de genes denominada *p53*, la cual activa la transcripción de un gen que codifica una proteína inhibidora de **CDK** (Cinasas del sistema del control del ciclo celular; siglas de cyclin-dependent protein kinases, proteínas dependientes de ciclinas) llamada *p21*. La proteína p21 se une a G₁/S-CDK y a S-CDK e impiden que promuevan la progresión de la célula a la fase S del ciclo celular. La interrupción del ciclo celular en G₁ permite ganar tiempo para reparar el DNA dañado antes de su replicación (Alberts *et al.*, 2006).

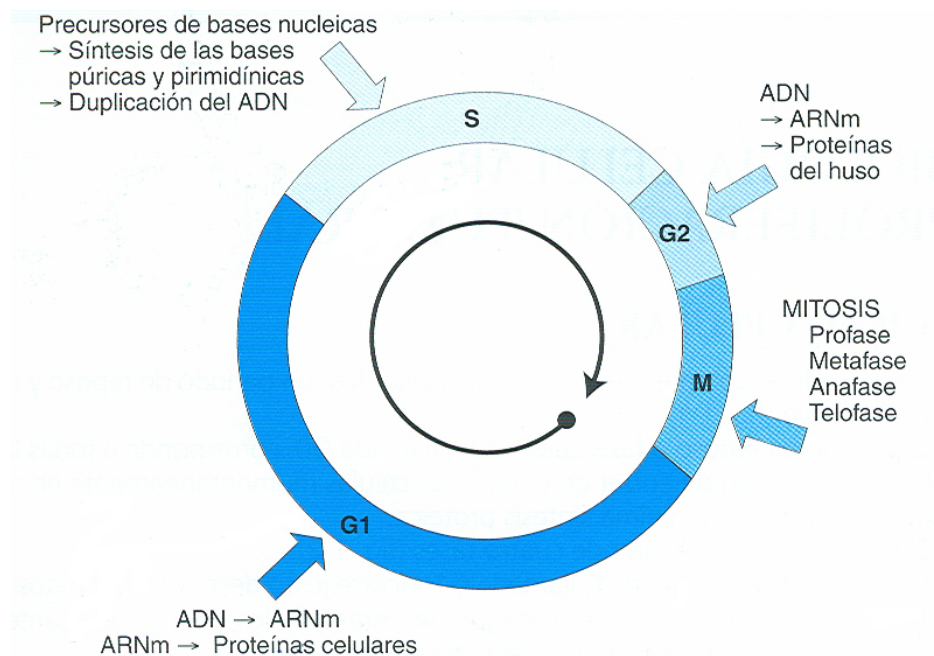
Al finalizar el ciclo, las células pueden iniciar uno nuevo o bien mantenerse en fase quiescente (G₀) y en su caso pasar a muerte celular después de un tiempo determinado por pérdida de capacidad (Imágenes 1, 2 y 3). Al respecto, los dos mecanismos de muerte celular son la necrosis (muerte patológica) y la apoptosis (muerte programada) (Rosenthal, 2001; Hohenhaus *et al.*, 2004).

Imagen 1. Ciclo celular



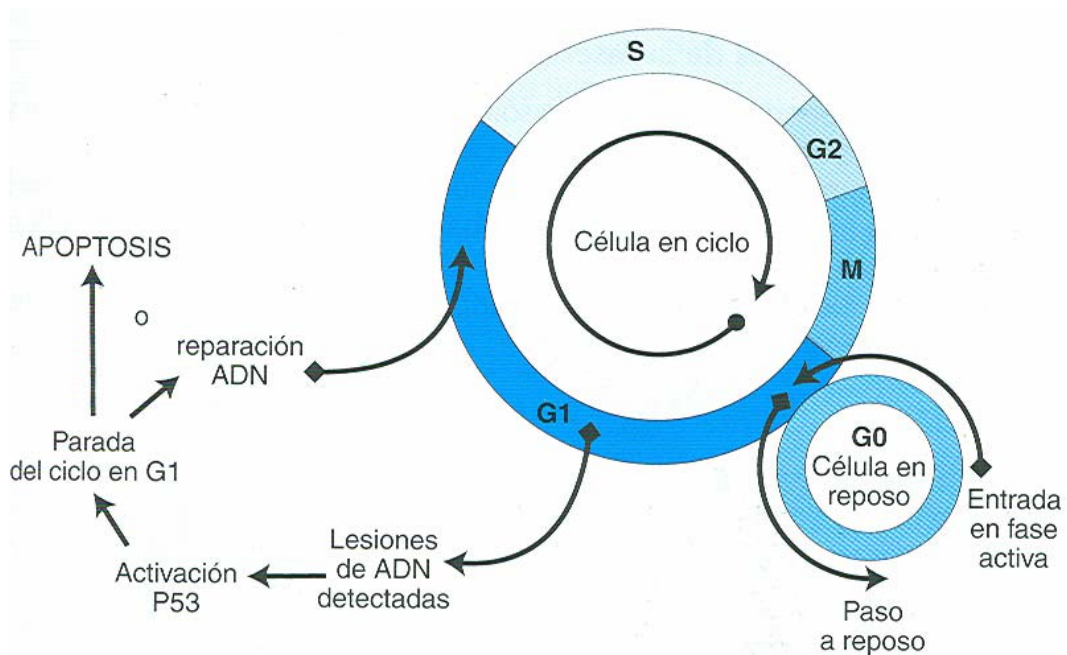
(Tomado de Lanore y Delprat, 2004)

Imagen 2. Eventos del ciclo celular



(Tomado de Lanore y Delprat, 2004)

Imagen 3. Proceso de reparación celular y apoptosis



(Tomado de Lanore y Delprat, 2004)

En el caso de la necrosis, se produce una modificación de la permeabilidad de la membrana con el envejecimiento celular, lo que provoca una liberación del contenido citoplasmático. Por otra parte, la apoptosis corresponde a una muerte celular programada en donde la proteína P53 desempeña un papel importante, es decir, si una anomalía es detectada a lo largo del ciclo celular, esta proteína bloquea dicho ciclo, lo que permite la reparación o si esta no es posible, la apoptosis. Éste es el mecanismo por el que los alquilantes y la radioterapia, por ejemplo, provocan la muerte celular (Lanore y Delprat, 2004).

7.1.1 PATOGÉNESIS

El término neoplasia se refiere a una masa anormal de tejido que es independiente del control de crecimiento que se ejerce en los tejidos y células del organismo (García, 2001).

De forma histórica, los conceptos de neoplasia y tumor son empleados indistintamente para indicar crecimientos benignos o malignos y por tal motivo son erróneamente equiparados como sinónimos a pesar de que el término tumor es más

ambiguo, debido a que éste solo indica cualquier masa localizada de tejido. Por el contrario, el término cáncer se utiliza para referirse a las neoplasias malignas ya sea que se trate de un carcinoma si el tejido es de origen epitelial o de un sarcoma si es de origen mesenquimatoso. Así mismo las propiedades genotípicas y fenotípicas de un tipo de neoplasia son características de cada tejido en particular (García, 2001).

Es decir, para cada tipo de tumor existe una nomenclatura que denota el origen de la neoplasia y si esta es benigna o maligna, así por ejemplo, las que tienen un origen epitelial benigno se denominan Adenoma, Epitelioma o Papiloma, mientras que las de carácter maligno se denominan Carcinomas. Así mismo, a las neoplasias de origen mesenquimal benigno, se les denomina con el sufijo *oma* (Fibroma, Condroma), mientras que a las malignas se les designa el sufijo *sarcoma* (Fibrosarcoma, Osteosarcoma) (McGavin y Zachary, 2007).

Todos los tumores tienen dos componentes básicos que son las células neoplásicas transformadas y el estroma, compuesto de elementos no transformados como los tejidos conjuntivos y los vasos sanguíneos (Robbins, 2007).

Sin embargo, el sufijo *oma*, también es utilizado para designar neoplasias malignas que no tienen una contraparte benigna como en el caso del Linfoma y Mastocitoma, entre otros; no obstante en ocasiones se presta a confusiones o discrepancias entre los términos, por ejemplo Linfoma y Linfosarcoma se refieren al mismo tipo de neoplasia, siendo indistinto el término que se utilice (McGavin y Zachary, 2007).

Por otra parte, existen tumores que se derivan de uno o múltiples estratos embrionarios y se les ha dado el nombre de tumores mixtos; se cree que provienen de una célula pluripotencial o totipotencial, la cual es capaz de diferenciarse dentro de una variedad de células maduras. De esta manera, teratomas y teratocarcinomas provienen de células embrionarias totipotenciales provenientes de tejido derivado de todos los estratos embrionarios celulares y consisten en una combinación de tejidos de individuos adultos y de embrionarios. Así mismo, el tumor de glándula mamaria en perros es considerado como mixto ya que se compone de tejido epitelial luminal, mioepitelio, tejido conectivo fibroso, grasa, cartílago y hueso (MacGavin y Zachary, 2007).

A continuación, en el cuadro 1 se mencionan los nombres comunes de las neoplasias benignas en animales y su contraparte maligna. (MacGavin y Zachary, 2007).

Cuadro 1. Nomenclatura tumoral aplicada en Medicina Veterinaria

	Origen	Tejido de origen	Célula de origen	Benigno	Maligno
Mesenquimal	Tejido conectivo y tejidos relacionados	Tejido conectivo fibroso	Fibroblasto	Fibroma	Fibrosarcoma
		Grasa	Adipocito	Lipoma	Liposarcoma
		Cartílago	Condrocito	Condroma	Condrosarcoma
		Hueso	Osteoblasto	Osteoma	Osteosarcoma
	Endotelio y tejidos relacionados	Vaso sanguíneo	Endotelio vascular	Hemangioma	Hemangiosarcoma
		Vaso linfático	Endotelio linfático	Linfangioma	Linfangiosarcoma
		Sinovial	Célula de revestimiento sinovial	Sinovioma	Sarcoma sinovial
		Mesotelio	Célula mesotelial		Mesotelioma
		Meninges	Célular de tejido conectivo meníngeo	Meningioma	Meningioma maligno
		Ovario	Mesotelio modificado	Adenoma	Adenocarcinoma

	Origen	Tejido de origen	Célula de origen	Benigno	Maligno
Mesenquimal (continuación)	Tejido linfoide y hematopoyético	Tejido linfoide	Linfocitos	*	Linfoma
		Médula ósea	Leucocitos y eritrocitos	*	Leucemia
		Tejido conectivo	Mastocitos	Mastocitoma	Mastocitoma
	Músculo	Músculo liso	Histiocitos Células musculares lisas	Histiocitoma Leiomioma	Histiocitosis maligna Leiomiosarcoma
		Músculo esquelético	Células musculares esqueléticas	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma
Epitelial	Epitelio de revestimiento o de cubierta epitelial	Piel	Célula epitelial	Papiloma	Carcinoma de células escamosas
			Células adnexales	Adenoma	Adenocarcinoma Carcinoma
		Tracto alimentario superior	Melanocito Células epiteliales escamosas	Melanoma benigno Papiloma	Melanoma maligno Carcinoma

*Generalmente no se reconoce

	Origen	Tejido de origen	Célula de origen	Benigno	Maligno
Epitelial (continuación)		Tracto alimentario inferior	Epitelio columnar	Adenoma	Adenocarcinoma Carcinoma
		Tracto respiratorio superior	Epitelio columnar	Adenoma	Adenocarcinoma Carcinoma
		Pulmón	Epitelio columnar de bronquio y bronquiolos	Adenoma	Adenocarcinoma Carcinoma
		Tracto urinario	Epitelio alveolar Epitelio de transición	Adenoma Papiloma	Adenocarcinoma Carcinoma de células transicionales
		Útero	Epitelio columnar	Pólipo uterino	Carcinoma endometrial Adenocarcinoma endometrial
		Revestimiento de glándulas y ductos	Próstata, tiroides, ductos biliares del hígado, etc.	Adenoma	Adenocarcinoma Carcinoma

	Origen	Tejido de origen	Célula de origen	Benigno	Maligno
Epitelial (continuación)	Órganos epiteliales sólidos	Glándulas	Páncreas, glándulas salivales, etc.	Adenoma	Adenocarcinoma
		Hígado	Hepatocito	Hepatoma	Carcinoma Carcinoma hepatocelular
		Riñón	Célula tubular renal	Adenoma tubular renal	Carcinoma de células renales
		Testículo	Célula de Sertoli	Tumor de célula de Sertoli	Tumor de células de Sertoli
			Célula intersticial	Tumor de célula intersticial	
			Célula germinal	Seminoma	Seminoma
		Ovario	Célula estromal	Teratoma	Teratocarcinoma
Tumor de célula granulosa	*				
Luteoma	*				
			Tecoma	*	

*Generalmente no se reconoce

	Origen	Tejido de origen	Origen celular	Benigno	Maligno
Epitelial (continuación)			Célula germinal	Disgerminoma	Disgerminoma
Tejido nervioso	Células de la Glia	Sistema Nervioso Central (SNC)	Astroцитos	*	Astrocitoma Glioblastoma
		Sistema nervioso periférico	Oligodendrocitos	*	Oligodendroglioma
	Células neurales	SNC	Célula Schwan	Schwanoma	Schwanoma maligno
		Sistema nervioso periférico	Neurona	*	Tumor neuroectodermal primitivo
			Neurona	Ganglioneuroma	
Tumores mixtos	Varios	Glándula mamaria	Epitelio y mioepitelio	Tumor mamario mixto benigno (perros) Adenoma	Tumor mamario mixto maligno (perros) Adenocarcinoma
		Testículo	Célula germinal	Teratoma	Teratocarcinoma

* Generalmente no se reconoce

El proceso por el cual una célula con funcionamiento normal es transformada en una célula maligna con funciones alteradas, se le denomina carcinogénesis. Con la excepción de la transformación maligna de manera aguda que causan algunos retrovirus, este proceso comprende una serie de cambios genéticos que tienen lugar dentro de una célula (García, 2001). Al respecto, los pasos que intervienen en el desarrollo de una célula normal a una célula neoplásica maligna son la iniciación, promoción y progresión, los cuales se describen a continuación:

- **Iniciación:** en esta etapa los agentes iniciadores (carcinógenos físicos y/o químicos) inducen un cambio permanente e irreversible en el DNA, sin embargo por sí mismo, el iniciador no es capaz de provocar la transformación maligna, pero el cambio permanece en forma latente (MacGavin y Zachary, 2007).
- **Promoción:** en esta fase los agentes promotores causan cambios reversibles en los tejidos, de hecho por sí solos son incapaces de causar una transformación maligna, sin embargo cuando actúan sobre células previamente iniciadas es cuando si pueden inducir dicha transformación (García, 2001).
- **Progresión:** es un proceso irreversible, provocado por una alteración genética mayor. Los agentes que causan la progresión son capaces de convertir directamente a una célula iniciada o a una célula que se encuentre bajo promoción, en una célula maligna (Álvarez, 2004).

Para que este proceso se desarrolle, es necesario que el paciente interactúe con factores que causen cambios en la información genética de la célula; entre estos agentes que predisponen a la carcinogénesis se encuentran:

- a) **Factores biológicos:** ciertos virus son causantes del desarrollo del cáncer, como los retrovirus, que para multiplicarse se integran al DNA del huésped. Ejemplo de ello es el virus de la leucemia felina, causante de leucemia y linfoma en gatos; o bien los papilomavirus, causantes de la papilomatosis oral y cutánea en perros. Sin embargo, también se han asociado a este proceso bacterias, como *Elichobacter pilori*, causante de gastritis en humanos y probablemente en perros, aunque de manera indirecta. Así mismo, se ha establecido la relación de

cáncer y parásitos como es el caso del desarrollo de sarcomas a partir de las lesiones causadas por el parásito *Spirocera lupi* en el perro.

- b) Factores genéticos: aunque no se han encontrado alteraciones cromosomales específicas de alguna raza, ciertas razas presentan una mayor predisposición en desarrollar cáncer que otras, como el Bóxer, Pastor alemán, Terrier escocés y Cobrador dorado, lo que soporta fuertemente que existe una base genética para el desarrollo de algunos tipos de neoplasias. La presencia de efectos cromosomales heredables, se ha detectado como causa del desarrollo de algunas neoplasias, como ejemplo está el desarrollo de carcinomas relacionados con la mutación del gen RB1 (proteína del retinoblastoma abundante en los núcleos celulares que se une a ciertas proteínas reguladoras de genes e impide que estimule la transcripción de genes requerida para la proliferación celular).
- c) Factores hormonales: la influencia hormonal sobre ciertos tejidos se ha relacionado con el desarrollo de neoplasias, como por ejemplo, el riesgo de presentación de tumores en la glándula mamaria de las perras, que disminuye notablemente si estas son ovariectomizadas antes de su primer estro. Otro ejemplo de estos factores hormonales, sucede con el desarrollo de carcinoma de sacos anales en el perro, disminuyendo el riesgo de presentación con la castración.
- d) Factores químicos: muchos componentes (ya sea naturales o sintéticos), se han identificado como agentes carcinógenos causantes de neoplasias malignas y para que se desarrolle esta última, generalmente se requiere de un efecto aditivo a largo plazo para que produzcan la alteración del desarrollo. Entre estos componentes se encuentran asbestos, pesticidas (clordano), aflatoxinas, cloruro de vinilo, plásticos, contaminantes del aire y aditivos de comida, como los nitratos.
- e) Factores físicos: en esta categoría se incluyen la radiación ionizante (rayos x, gamma), la radiación ultravioleta (radiación solar) y cuerpos extraños como fibras de asbestos. La radiación ionizante y ultravioleta causan daño directo al DNA de las células expuestas, como ejemplo se encuentra el desarrollo de tumor de células escamosas a partir de exposición crónica de las células cutáneas, en especial en gatos y perros con poco pigmento.
- f) Factores inmunomediados: las alteraciones en el sistema inmunológico, se han relacionado con la presentación de algunos tipos de neoplasias. Por ejemplo, los

pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran bajo terapias inmunosupresoras, presentan mayor riesgo de desarrollar linfoma.

- g) Factores pasivos: de manera espontánea, cualquier célula al dividirse puede tener en un momento dado mutaciones de punto, translocaciones cromosomales, amplificación de genes y otras alteraciones en el material genético, que si no son detectadas y reparadas por los mecanismos epigenéticos, encargados de la reparación del material genético, las células pueden tener alguna mutación que sea heredada a la siguiente generación celular. Al respecto, las células que presentan una mayor división celular, debido a sus características, como las células epiteliales, son las que presentan un mayor riesgo de mostrar alteraciones espontáneas, las cuales pueden acumularse con el tiempo hasta desarrollar alguna neoplasia, razón por la cual, los pacientes de edad avanzada se encuentran mayormente predispuestos a presentar cáncer (Álvarez, 2004).

Un mayor cambio genético en la transformación celular, es la mutación de proto-oncogenes en oncogenes. Un proto-oncogen es un gen normal (secuencia de DNA), el cual regula el crecimiento y diferenciación de una célula. Los productos de un proto-oncogen (proteínas) son regulados exclusivamente en células normales para permitir la homeostasis en la continuación celular. Por el contrario, los oncogenes son proto-oncogenes alterados (genes alterados o el producto de la expresión del gen) y pueden hacer que la célula sufra una potencial transformación maligna. Los genes supresores de tumores (TSG) son genes que codifican para una proteína la cual, actúa como un anti-oncogen mediante la inhibición o restricción en la proliferación celular. Pérdidas genéticas o pérdidas en la función de los TSG pueden permitir que la célula se divida incontrolablemente, lo cual puede avanzar hacia el desarrollo de un cáncer (Rosenthal, 2001).

Algunas veces, los oncogenes o los TSG están alterados en forma indirecta por medio de cambios genéticos en los genes que codifican la reparación del DNA. La falla para llevar a cabo su función de reparación normal causa el acúmulo de secciones anormales de DNA, algunas de las cuales pueden ser importantes para el desarrollo celular (Morris y Dobson, 2002). El grado del cáncer se basa en las características citológicas e histológicas de la neoplasia tales como pleomorfismo nuclear, índice mitótico, grado de diferenciación y evidencia de invasión del estroma. Los tejidos con

gran reserva funcional como el hígado, pulmón y riñón pueden requerir una sustitución extensiva por el tejido canceroso antes de que la disfunción orgánica se presente (García, 2001).

7.1.2 METÁSTASIS

La metástasis es la capacidad de invadir tejidos y diseminarse, así como de crecer en tejidos distantes al sitio de origen. Lo anterior es relevante, ya que el crecimiento anormal en su sitio de origen es la neoplasia primaria, mientras que las lesiones metastásicas son referidas como neoplasias secundarias. Es por ello que en el desarrollo de la carcinogénesis es necesario considerar lo siguiente:

- a) Las probabilidades de metastásis correlacionan directamente con el tamaño de la neoplasia primaria en la mayoría de los casos.
- b) Las células cancerosas en los sitios de metástasis pueden a su vez producir metástasis.
- c) En muchos de los casos, las neoplasias se encuentran diseminadas en el momento del diagnóstico primario y por lo tanto requieren terapia sistémica integral. Las células neoplásicas que se han diseminado a partir del sitio primario pero que no son diagnosticadas por los métodos disponibles son llamadas metástasis ocultas, mientras que las células cancerosas que sobreviven a la terapia citostática se conocen como cáncer residual. En ambos casos pueden permanecer latentes durante años y luego súbitamente desarrollarse hacia metástasis clínicamente aparentes.
- d) La morbilidad y mortalidad de una neoplasia puede deberse a la pérdida del parénquima normal del órgano por sustitución de tejido neoplásico, a la formación de lesiones primarias o secundarias que no reemplazan al tejido normal, así también a la producción de sustancias activas por las células cancerosas, por ejemplo las neoplasias en la pituitaria, producen hormona corticotrópica excesiva; así mismo, tumores que causan hipercalcemia debido a la producción de péptidos análogos a la paratohormona (carcinomas apócrinos de sacos anales en perros y algunos linfomas). O bien, la producción de sustancias como el factor de necrosis tumoral (TNF- α) que induce una marcada emaciación del paciente aún cuando la carga tumoral sea pequeña.

- e) Las células provenientes de una neoplasia primaria deben de evadir y sobrevivir a una serie de mecanismos homeostáticos e inmunológicos del huésped, donde únicamente el 0.1% de las células que pasan a circulación sanguínea son capaces de establecer un proceso de metástasis.
- f) Las causas finales y comunes de muerte por cáncer incluyen infecciones secundarias, lesiones en sitios críticos tales como hemorragias cerebrales, anormalidades metabólicas asociadas con disfunción orgánica y productos tumorales; complicaciones terapéuticas (leucopenia, trombocitopenia, entre otras) (García, 2001; Álvarez, 2004).

Los pasos del proceso de metástasis (también llamada cascada de la metástasis) son:

1. Proliferación celular: la célula inicial neoplásica debe ser capaz de multiplicarse, teniendo el soporte nutricional a través del microambiente local.
2. Vascularización (Angiogénesis): una vez que la neoplasia ha alcanzado 1.8 mm de diámetro, es indispensable que esta produzca factores angiogénicos para que pueda tener su propio aporte sanguíneo. Esta es la razón principal que permite explicar la muerte por hipoxia de las células neoplásicas alejadas a más de 2 mm de un aporte sanguíneo.
3. Invasión local: por presión mecánica causada por un rápido crecimiento y por la secreción de enzimas líticas como hidrolasas y colagenasas, las células neoplásicas pueden ser capaces de invadir el estroma del órgano donde tuvieron su origen, logrando atravesar las membranas basales y con ello, alcanzar vasos linfáticos y sanguíneos.
4. Desprendimiento y embolización hacia la sangre: una vez que las células neoplásicas han alcanzado la pared de los vasos sanguíneos, las células pueden desprenderse de la masa principal, formando émbolos pequeños de agregados celulares. En éste paso, la mayoría de las células son destruidas por los linfocitos, macrófagos y células natural killer (NK) del hospedero.
5. Adherencia en capilares distantes: si estas células neoplásicas sobreviven en el torrente sanguíneo, forman trombos en capilares distantes, lo que a su vez provoca la formación de adherencias en las células endoteliales o en la membrana basal.

6. Extravasación: por los mismos mecanismos que suceden durante la invasión, las células pueden ser capaces de invadir el órgano distante.
7. Sobrevivencia, crecimiento y vascularización en el parénquima del órgano distante: con la finalidad de sobrevivir, estas células requieren desarrollar una nueva vascularización, para de esta manera evadir el sistema inmunológico del hospedero (Álvarez, 2004).

Para que la metástasis sea exitosa, cada paso de este proceso debe de ser completado, es decir, la falla en alguno de los pasos impediría la viabilidad de las células neoplásicas (Álvarez, 2004).

En los pequeños animales, los pulmones constituyen el sitio más frecuente para el desarrollo de tumores secundarios, pero también otros órganos como el hígado, bazo, riñones, piel y hueso son afectados por la metástasis. Los Carcinomas y Mastocitomas suelen metastatizar por la ruta linfática, mientras que los Sarcomas y Melanomas lo hacen por la vía hematógena, pero los tumores no siempre siguen el patrón esperado de conducta y algunos de ellos pueden diseminarse por ambas vías (Morris y Dobson, 2002).

7.1.3 ESTADIFICACIÓN TUMORAL

Cuando se realiza el estudio de la carcinogénesis se debe tomar en cuenta el estadio del tumor, ya que este proceso clínico permite al Médico Veterinario cuantificar la extensión del cáncer en el perro y/o gato. La estadificación a menudo tiene trascendencia pronóstica, que puede ayudar tanto al médico como al propietario a sentirse informados y a tomar una decisión racional acerca del tratamiento para la mascota. En ocasiones se confunde con la gradación, que es definida como la caracterización de los hallazgos histopatológicos del tumor (Moore, 2007).

El tratamiento exitoso depende de la erradicación de todas las células madres del tumor y esto solo se puede alcanzar si se aprecia la extensión de la enfermedad en su totalidad. Es por ello, que es importante determinar la extensión local de un tumor e investigar la posibilidad de metástasis en la evaluación inicial del paciente con cáncer,

así como el seguimiento de un sistema lógico para tal evaluación (Morris y Dobson, 2002).

En la mayoría de los tumores sólidos, el límite inferior para su detección clínica o radiológica es aproximadamente 1 cm de diámetro y contiene alrededor de 1,000,000,000 de células. Sin embargo, el crecimiento de algunos tumores puede ser realmente rápido ya que solamente requieren de 20 ciclos celulares para convertir 1 g de tumor en 1 Kg. En general, algunas neoplasias benignas crecen menos rápido que las malignas (Rogers y Coppoc, 2001).

Los sistemas de estadificación tumoral se basan en la evaluación de tres componentes de los procesos malignos del cáncer, que según Ogilvie *et al.*, (2006) son los siguientes:

- Tamaño del tumor primario (T)
- Extensión hacia linfonodos (N)
- Metástasis distantes (M)

Algunos sistemas de estadificación tumoral utilizados por Oncólogos Veterinarios se basan en un sistema desarrollado por la Organización Mundial de la Salud, que inicialmente fue aceptado en humanos. En el cuadro 2 se presenta la clasificación de la estadificación tumoral, tomando como referencia los puntos sugeridos por Ogilvie *et al.*, (2006), que ya fueron mencionados.

Cuadro 2. Clasificación T, N y M para tumores en animales

Tamaño del tumor primario (T)	Características morfológicas
T ₀	No existe evidencia de neoplasia
T ₁	Tumor menor a 1 cm de diámetro
T ₂	Tumor de 1 – 2 cm de diámetro y que posee la característica de no ser invasivo
T ₃	Tumor mayor a 3 cm de diámetro, con evidencia de ulceración o invasión local.

Extensión hacia linfonodos (N)	Características morfológicas
N ₀	Sin evidencia de extensión
N ₁	Firme y agrandado
N ₂	Firme, agrandado y fijado hacia tejidos circundantes
N ₃	Se encuentra más allá del primer estadio
Metástasis distantes (M)	Características morfológicas
M ₀	Sin evidencia
M ₁	Hacia un órgano o sistema distante (pulmón)
M ₂	Más de un órgano o sistema (pulmón e hígado)

(Gilson y Page, 2002; Morris y Dobson, 2002)

7.2 DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO

El cáncer tiene múltiples formas de presentación y signología, dependiendo de la célula, tejido u órgano que se encuentren involucrados. Sin embargo, la presentación más común de la mayoría de las neoplasias es la formación de masas de tejido en un órgano, ya sea superficiales (piel, tejido subcutáneo) o profundas (cavidad abdominal y torácica) (Álvarez, 2004).

Una vez detectada una masa, nunca debe recomendarse esperar a ver si esta crece, ya que la detección de la misma ya es algo anormal y siempre debe ser investigada, ya sea por una evaluación citológica, por la toma de una biopsia o de la masa total para su evaluación histológica. En relación a ello, la ventaja de la citología sobre la histopatología es que la primera es un procedimiento rápido, que se elabora durante el proceso de la consulta, además de que es barato, relativamente atraumático y no tiene riesgos ni complicaciones. Esta técnica proporciona información de utilidad

para completar un diagnóstico presuntivo, dando la pauta para recomendar los procedimientos a realizar (Álvarez, 2004).

Cada tumor es diferente y debe ser identificado por un histopatólogo experimentado. Entonces, se determinará la etapa en la que el tumor se encuentra ya que es esencial para saber la extensión de malignidad y si es local o si ha hecho metástasis en sitios distantes (Ogilvie *et al.*, 2006).

Es importante recordar que no en todos los procesos en los que se observa una tumefacción o hinchazón son neoplásicos (Ogilvie *et al.*, 2006). Muchas neoplasias afectan comúnmente a animales de cierta edad, sexo o raza, y tal conocimiento suele ayudar al diagnóstico. En el cuadro 3 se presenta un listado de factores y características específicas de perros y gatos predispuestos a ciertos tipos de neoplasias, según lo sugieren Cullen y colaboradores (2002):

Cuadro 3. Factores que predisponen a perros y gatos a presentar neoplasias específicas.

Neoplasia Predilección	por
Edad	
Histiocitoma	Perros jóvenes
Papiloma viral	Perros jóvenes
Sexo	
Melanoma maligno	Machos
Adenoma perianal	Machos
Tumores suprarrenales	Hembras
Meningiomas	Hembras (perros), machos (gatos)
Color de la capa	
Carcinoma de células escamosas	Regiones no pigmentadas
Melanoma maligno	Regiones con pigmento oscuro
Raza	
Tumores cutáneos	Basset hound, Bóxer, Bull mastiff, Terrier escocés, Weimaraner
Tumores de células cebadas	Razas braquicéfalas
Tumores óseos	Razas grandes y gigantes

Neoplasia Predilección	por
Raza (continuación)	
Tumores tiroideos	Bóxer, Beagle, Cobrador dorado
Hemangiosarcomas	Cobrador dorado y Pastor alemán

(Cullen, *et al.*, 2002)

7.2.1 HISTORIA CLÍNICA

El inicio y la duración de los signos clínicos, así como la aparición de la masa, la rapidez con que crece y el tratamiento previo, pueden delimitar la valoración diagnóstica y las opciones terapéuticas, con la finalidad de ayudar a definir las características del comportamiento de la neoplasia (Page y Wilson, 2002).

Es por ello que, integrar el diagnóstico de que el paciente que se tiene en consulta padece cáncer, puede en algunos casos ser sumamente fácil (masas visibles), siguiendo una metodología básica (historia clínica, examen físico, punción con aguja fina y/o biopsia), pero en otros casos puede llegar a convertirse en un verdadero reto diagnóstico para el médico internista, ya que los signos clínicos presentes pueden ser provocados por el cáncer directamente al invadir órganos, ya sea impidiendo o alterando su función; o bien indirectamente al provocar otros signos, a través de lo que se denomina síndrome paraneoplásico (Soberanes, 2001).

Lo anterior, obliga al médico veterinario a realizar exámenes de sangre (hemograma y perfil bioquímico), examen general de orina (EGO), radiografías simples y/o con medio de contraste, ultrasonografía y punción de médula ósea, entre otras técnicas. Además de interpretar los resultados en forma lógica y siempre relacionarlos en el contexto del paciente, para ubicar el tumor primario, su posible metástasis y sus relaciones con un probable síndrome paraneoplásico (Soberanes, 2001).

Al respecto, Soberanes (2001) y Ogilvie *et al.*, (2006) sugieren que los puntos clave a considerar en el diagnóstico del paciente con cáncer son los siguientes:

- Seguir una metodología básica de exploración tomando como base el Examen Clínico Orientado a Problemas (ECOP) (Imagen 6).

- Interpretar los resultados de este examen y correlacionarlos con los de las pruebas de laboratorio. Así mismo, si existen dudas, será conveniente repetir el estudio.
- Establecer mecanismos de comunicación, que permitan establecer un trabajo coordinado con el médico patólogo.
- Si los signos no son característicos de algún cáncer en específico, se debe pensar en algún síndrome paraneoplásico.
- El objetivo de la exploración física en un paciente es identificar trastornos concurrentes que pudieran limitar el tratamiento o la sobrevida, así como definir la extensión de la carga tumoral. Para ello, es fundamental establecer si el tumor es invasivo con la finalidad de planear adecuadamente la biopsia o la extirpación quirúrgica de la lesión, donde deberá valorarse tamaño, consistencia y fijación a tejidos adyacentes de linfonodos regionales.

7.2.2 SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Los Síndromes Paraneoplásicos (SP) deben considerarse de extrema importancia porque pueden ser la única presentación clínica de un tumor tratable y como se presentan en conjunto con el curso de la enfermedad, actúan como marcadores en la actividad de ésta, por lo que la detección temprana es fundamental para el manejo del cáncer. Las causas de estos síndromes no han sido totalmente comprendidas pero en general, han sido identificados dos mecanismos que los provocan (Argyle y Nasir, 2004) los cuales, se mencionan a continuación y se esquematizan en las figuras 4 y 5:

- La inapropiada secreción de hormonas o factores de crecimiento. Esto ocurre mediante la excreción excesiva, mala regulación en la secreción hormonal y/o síntesis hormonal por un órgano o tejido que normalmente no está asociado con dicha hormona (secreción ectópica). En adición a los síndromes endócrinos, la producción de hormonas anormales o factores de crecimiento puede contribuir a que se desarrollen otros SP como fiebre, anormalidades hematológicas y caquexia.
- La reacción cruzada de anticuerpos antitumorales con el tejido normal. Estos tipos de reacción afectan al SNC (miastenia gravis) y al sistema hematológico.

En adición, complejos inmunes circulantes pueden ser asociados con artropatías y glomerulonefropatías (amiloidosis).

Cualquier neoplasia puede causar hipercalcemia, resultando en depresión, falla renal, encefalopatía, coma y muerte; por ello es importante que el médico veterinario sea capaz de detectar y manejar los SP, ya que estos pueden incrementar la morbilidad o mortalidad del cáncer. Los síndromes paraneoplásicos son variados y para comprenderlos mejor se pueden clasificar de la siguiente manera, según lo sugiere Soberanes (2001):

- a) Hipercalcemia de malignidad. Como consecuencia de un incremento en la resorción ósea y absorción del calcio, producción de factores osteoclásticos (citoquinas), calcitrol, prostaglandinas y del péptido relacionado con la hormona paratiroidea
- b) Anormalidades hematológicas. Se encuentra la anemia microcítica hipocrómica (también llamada anemia de enfermedad crónica), anemia hemolítica, microangiopatía, aplasia pura de células rojas, leucocitosis, neutropenia, eosinofilia paraneoplásica y policitemia.
- c) Anormalidades hemostáticas. El desarrollo del cáncer puede afectar plaquetas, cascada de coagulación, sistema fibrinolítico e integridad vascular provocando una coagulación intravascular diseminada (CID).
- d) Desórdenes neuromusculares. Los signos pueden referirse al SNC en su porción cerebral en la médula ósea o bien a neuropatías periféricas. En los perros es más común que el desorden paraneoplásico afecte al sistema nervioso periférico.
- e) Disfunción renal. Puede presentarse por la deposición de amiloide, paraproteinemias, hipercalcemia y complejos inmunes asociados al tumor (glomerulonefritis).
- f) Síndrome de hiperviscosidad / paraproteinemia. Son signos que resultan del incremento en la viscosidad sérica provocando daño a la retina, incremento en la carga de trabajo, disfunción neuronal y anormalidades en la coagulación.
- g) Caquexia paraneoplásica. Los factores que contribuyen a esta son las citokinas, hormonas, prostaglandinas, factor de necrosis tumoral (TNF- α), interleucinas y prostaglandinas. Este síndrome está caracterizado por anorexia, mala digestión, demandas nutricionales del tejido tumoral, pérdida de nutrientes por fusiones y

efusiones relacionadas al cáncer, así como una variedad de desajustes metabólicos y endócrinos. La administración de calorías extras frecuentemente no hacen regresión al estado de catabolismo provocado por el cáncer.

- h) Fiebre. Se debe al rápido metabolismo celular y liberación de pirógenos, los cuales tienen acción directa sobre el hipotálamo.
- i) Osteopatía hipertrófica. Se sospecha de la producción de sustancias vasoactivas por el tumor o de estimulación neurológica que incrementa el flujo sanguíneo de las extremidades provocando un crecimiento de huesos periosteal en metacarpos y metatarsos.
- j) Signos misceláneos. Se deben a la producción de histamina, heparina, activación del factor plaquetario, TNF- α , prostaglandinas y proteasas, que provocan signos clínicos como ulceraciones gastroduodenales, dolor abdominal, vómito y pérdida de sangre.

A continuación en los cuadros 4, 5 y 6 se describen las complicaciones hematológicas, desórdenes metabólicos y endócrinos, así como otros síndromes paraneoplásicos que suelen presentarse en los pacientes con cáncer.

Cuadro 4. Complicaciones hematológicas del cáncer

Condición	Causa
Anemia	Infiltración de células tumorales al hueso Anemia por enfermedad crónica Producción de estrógenos debida a la presencia de un tumor, por ejemplo el de células de Sertoli Anemia inmunomediada Anemia hemolítica microangiopática (hemangiosarcoma esplénico) CID Hemorragias
Hemorragias	Trombocitopenia (infiltración de células tumorales hacia hueso, CID, enfermedad inmunomediada y secuestro de plaquetas)
	Hemorragia gastrointestinal como parte de la hipergastrinemia o hiperhistaminemia

Condición	Causa
Síndrome de hiperviscosidad	Policitemia asociada con tumores renales causando hipoxia localizada Producción excesiva de gamma globulinas Número elevado de leucocitos
Otras citopenias	Infiltración de células tumorales hacia hueso Leucemia

Argyle y Nasir (2004)

Cuadro 5. Desórdenes metabólicos y endócrinos asociados al desarrollo de neoplasias

Síndrome	Tumor	Manifestaciones clínicas
Hipercalcemia	Tumores de linfonodos Carcinoma de sacos anales Adenoma paratiroideo	Poliuria y polidipsia Anorexia y vómito Constipación Arritmias cardiacas Tremor y debilidad muscular
Hipoglucemia	Insulinoma Tumores hepáticos Leucemias	Debilidad y episodios de colapso
Hiperhistaminemia	Producción de gastrina debida a tumor pancreático	Ulceración gastrointestinal
Hipertiroidismo	Adenoma tiroideo en gatos Carcinoma tiroideo en perros	Poliuria y polidipsia Pérdida de peso Taquicardia Hiperexcitabilidad
Hiperadrenocorticismo	Adenoma y/o carcinoma adrenal Tumor de la glándula pituitaria	Poliuria y polidipsia Debilidad muscular Pérdida de pelo Polifagia

Argyle y Nasir (2004)

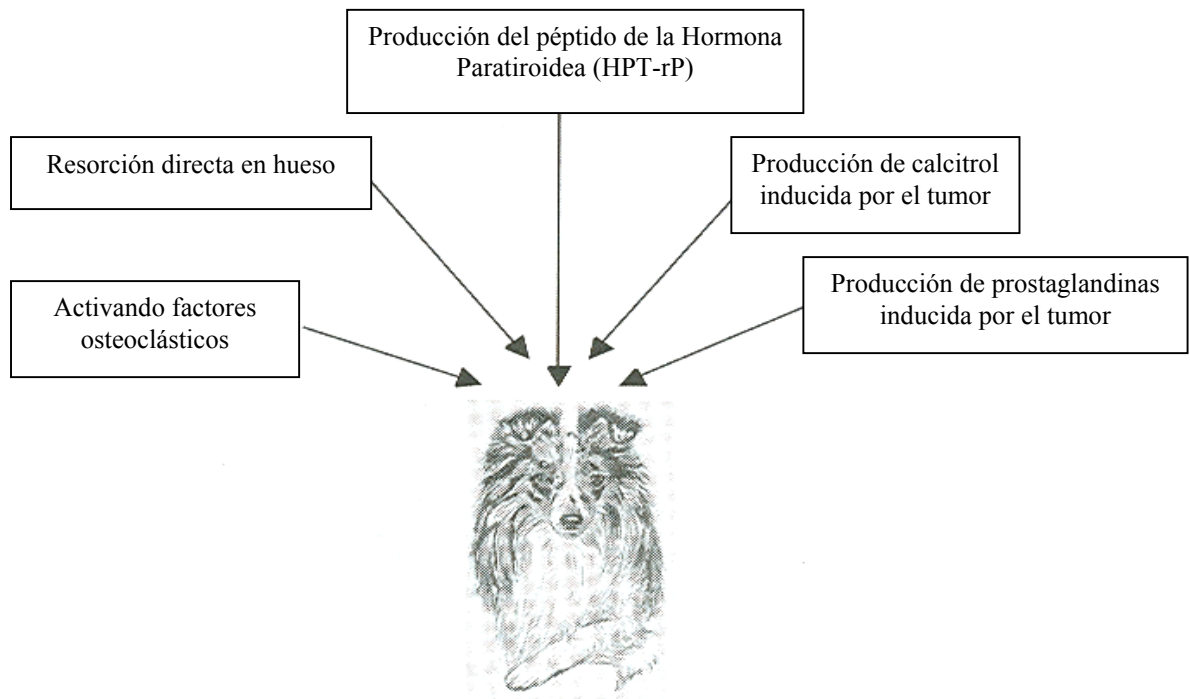
Cuadro 6. Otros síndromes paraneoplásicos.

Tipo de tumor	Síndrome	Mecanismo sugerido
Timoma	Miastenia gravis	Auto – anticuerpos dirigidos hacia antígenos del timoma, quienes crean una reacción cruzada con receptores nicotínicos de acetilcolina
Insulinoma (incluye gran variedad de tumores, por ejemplo hemangiosarcoma)	Neuropatía periférica	Desmielinización y degeneración de axones la cual puede ser inmunomediada
Tumores en cavidad torácica y algunos abdominales	Osteopatía hipertrófica (Enfermedad de Marie)	Formación periosteal nueva sobre los miembros distales; cuya etiología es desconocida
Producción de glucagón en carcinoma pancreático (también se observa en enfermedades hepáticas que además es acompañada de diabetes mellitus)	Síndrome hepatocutáneo (eritema migratorio necrolítico)	Etiología desconocida, se cree que es mediado hormonalmente
Dermatofibrosis nodular	Cistadenocarcinoma renal en Pastores de Shetland	Nódulos cutáneos asociados con tumores renales bilaterales
Timoma en gatos	Dermatitis exfoliativa	Inmunomediado

Argyle y Nasir (2004)

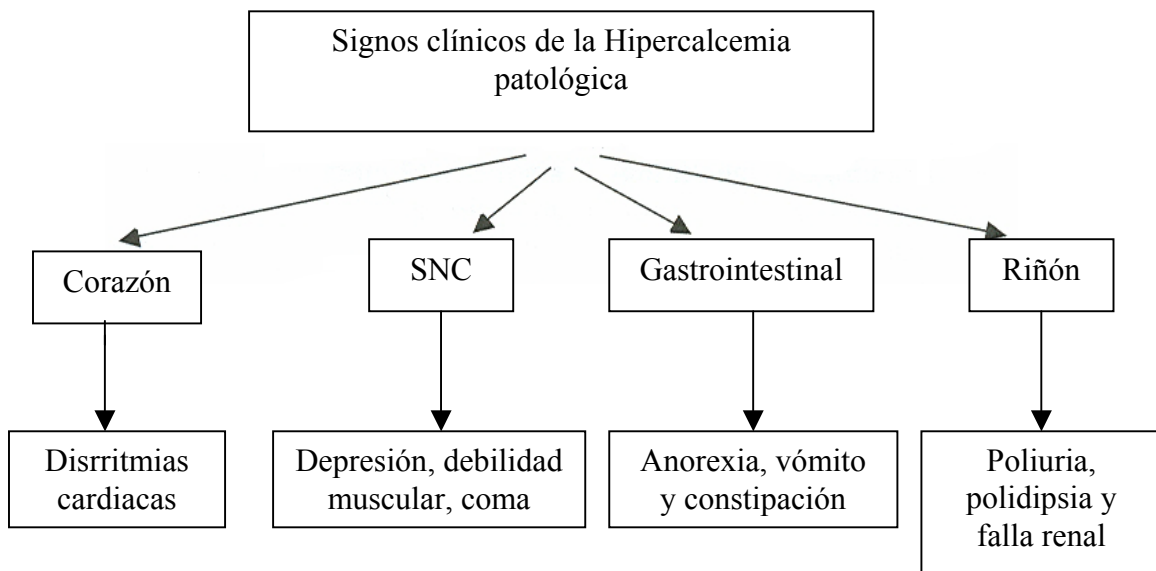
Por otro lado, en las imágenes 4 y 5 se esquematizan la patogénesis de la hipercalcemia patológica, así como las consecuencias clínicas de la hipercalcemia paraneoplásica.

Imagen 4. Patogénesis de la Hipercalemia Patológica.



(Tomada de Argyle y Nasir, 2004).

Imagen 5. Consecuencias clínicas de la Hipercalemia patológica.



(Tomada de Argyle y Nasir, 2004).

Imagen 6. Formato de ECOP

Consultorio Médico Veterinario Can & Cat



MVZ. Elisa Miranda Cortés

RGP. 5190964

Calle 5 No. 368 Col. Profesor Cristóbal Higuera. Atizapán de Zaragoza. Edo. de México. C.P.
52940.

Teléfonos: 56231826 (mañanas) Emergencias: 0445528654895 y 0445517032752

EXAMEN CLÍNICO ORIENTADO A PROBLEMAS ECOP

No. De expediente _____

1. Datos básicos.

Reseña e identificación.

Nombre del paciente: _____ Fecha de apertura: _____

Propietario: _____

Domicilio: _____

Teléfono: _____ e - mail: _____

Especie: _____ Edad o fecha de nacimiento: _____

Sexo: _____ Peso: _____ Raza: _____

Función zootécnica: _____ Señas particulares: _____

Color de pelo: _____ Textura de pelo: _____

Temperamento: _____ Expresión facial: _____

Procedencia: _____

Historia Clínica

Motivo de la consulta: _____

Donde habita: _____

Hábitos y costumbres: _____

¿Habita con más animales, cuántos y cuáles? _____

¿Cómo es la relación entre ellos? _____

¿Come? **SI NO**

Tipo de alimento, cantidad y frecuencia: _____

¿Vomita? **SI NO**

Apariencia y frecuencia: _____

¿Defeca? **SI NO**

Apariencia y frecuencia: _____

¿Orina? **SI NO**

Apariencia y frecuencia: _____

¿Vacunas? _____

¿Desparasitaciones? _____

Tratamientos previos _____

Exploración del estado general

Actitud o postura _____

Hábito o aspecto _____

Comportamiento _____

Estado corporal _____

T° _____ FC _____ FR _____ Pulso _____ TLLC _____

Reflejo pupilar _____ Tiempo de gestación _____ RD _____ RT _____

Exploración por aparatos y sistemas

Tegumentario _____

Grado de deshidratación _____

Linfonodos Submaxilares _____

Linfonodos Preescapulares _____

Linfonodos Poplíteos _____

Palpación de tórax _____

Ritmo cardíaco _____

Ritmo de la respiración _____

Palpación de abdomen _____

Examen de genitales _____

Examen sistema urinario _____

Examen sistema locomotor _____

Examen sistema nervioso _____

Examen de ojos _____

Examen de nariz _____

Examen de cavidad oral _____

Examen de oídos _____

Medicina preventiva

Vacuna	Fecha	Desparasitación	Fecha

2. Lista de problemas.

En orden de importancia.

Cambios, actitudes o anomalías	Lista depurada

3. Plan inicial.

Plan de diagnóstico

Seleccione con una X:

D: Degenerativo
 A: Autoinmune
 M: Metabólico
 N: Neoplasias
 I: Inflamatorias

I: Infecciosa
 T: Traumática
 G: Gastrointestinales
 SE: Síndromes especiales
 O:

otro _____

Diagnostico	Terapéutico	Pruebas de laboratorio

4. Notas de progreso.

Signo	Observaciones	Responsable	Costo
	S		
	O		
	I		
	P		

Diagnostico Presuntivo: _____

Resultado de pruebas: _____

Tratamiento (s): _____

Próxima cita: _____ Nombre y firma del Médico _____

(Tomado de Miranda, 2007)

A continuación se describen algunas de las técnicas empleadas en el diagnóstico de neoplasias.

7.2.3 ANÁLISIS DE LABORATORIO

Son utilizados para valorar el estado general de salud del paciente así como la identificación de enfermedades concurrentes o síndromes paraneoplásicos que puedan afectar el pronóstico y limitar o alterar la terapia. Después de una examinación física completa, las evaluaciones de laboratorio deben incluir conteo de sangre completa, panel bioquímico de suero y urianálisis. Es indispensable realizar pruebas especiales de laboratorio para ayudar en el diagnóstico de enfermedades como por ejemplo, Virus de Leucemia Felina (VLF_e), Virus de Inmunodeficiencia Felina (VIF), aspiración de médula ósea y evaluación de la función adrenal (Cullen, *et al.*, 2002).

7.2.4 CITOLOGÍA

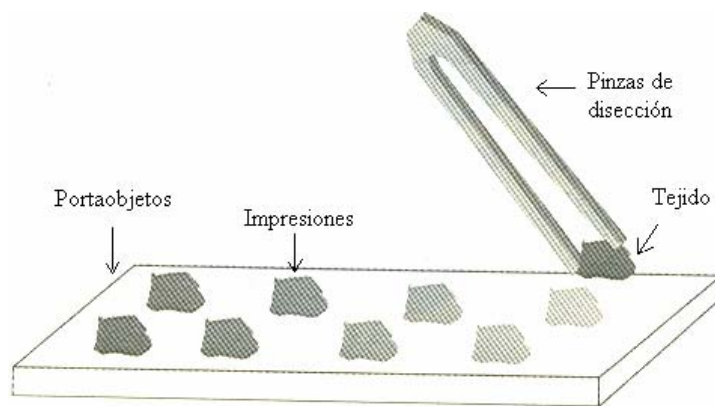
La citología es una herramienta de gran utilidad en la práctica del médico veterinario para el diagnóstico del cáncer. En la mayoría de los casos las muestras pueden ser recolectadas de una manera fácil, rápida, económica y con un riesgo mínimo o nulo para el paciente. Debe ser utilizado en conjunto con toda la información clínica disponible y ser considerada puramente como una herramienta adicional en el diagnóstico del paciente (Álvarez, 2001).

Se recomienda el uso de ecografía para guiar la toma de muestras y monitorear al paciente, no obstante algunas muestras se pueden obtener sin sedación. La aspiración de órganos internos se debe considerar como un procedimiento estéril y se debe evitar la zona central en masas grandes, ya que ésta suele estar necrótica. Es necesario tomar varias muestras para que estén representadas las diferentes zonas de la lesión y en caso de recolectar un líquido, se debe extender una pequeña cantidad directamente sobre un portaobjetos y el resto se guarda para recuentos de células y/o determinación del contenido de proteínas, así como su concentración. En caso de que el líquido sea sanguinolento, se debe introducir en un tubo con ácido etilendiamino tetraacético (EDTA), con la finalidad de que ésta proporcione información el examen citológico de improntas de biopsias sin fijar (MacNeill y Alleman, 2007).

Algunas de las técnicas de recolección se describen a continuación:

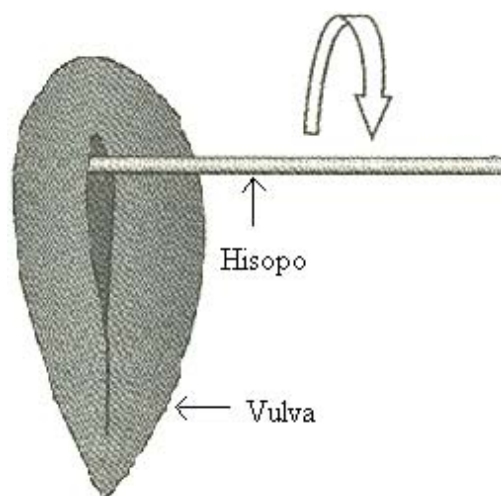
- a) Impronta: se utiliza en lesiones extensas o en tejidos removidos durante una cirugía y consiste en presionar un portaobjetos contra el tejido o lesión a examinar (imagen 7). La desventaja de esta técnica es que se obtiene una muestra superficial con pocas células, sangre o bacterias secundarias a la lesión, lo que en la mayoría de las ocasiones oculta el diagnóstico. La utilización de hisopos es de gran ayuda en tractos fistulosos, oídos y vagina (imagen 8) (Álvarez, 2001).

Imagen 7. Realización de impresiones



(Modificada de Núñez, 2006).

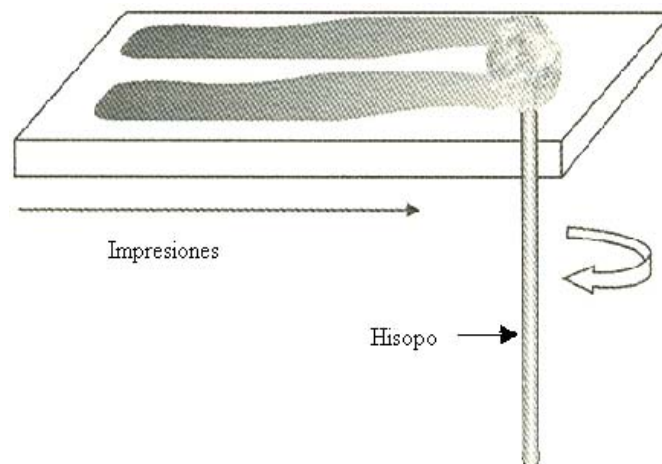
Imagen 8. Toma de muestra con un hisopo de algodón



(Modificada de Núñez, 2006).

Una vez que la muestra ha sido obtenida, ésta se debe colocar en un portaobjetos para su procesamiento y valoración, mediante una tinción. La forma correcta de realizar lo anterior se muestra en la imagen 9, donde se indica que las impresiones deben ser lineales.

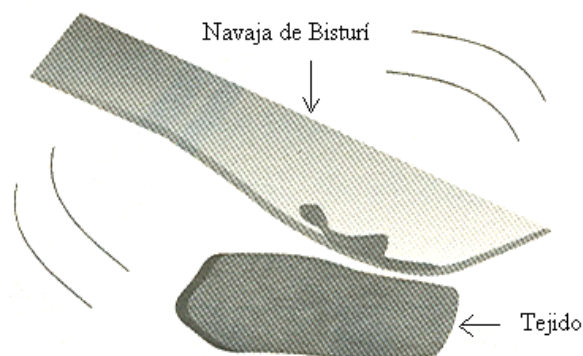
Imagen 9. Impresiones lineales con un hisopo de algodón



(Modificada de Núñez, 2006).

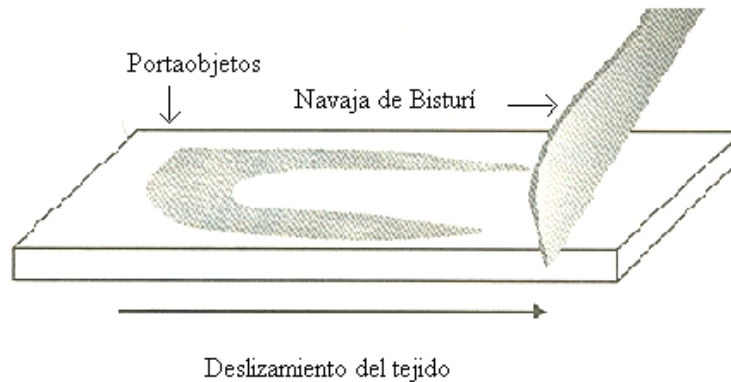
- b) Raspado: este se realiza a partir de un tejido o lesión, mediante el empleo de una hoja de bisturí (imagen 10). De esta manera, el material recolectado es colocado sobre un portaobjetos para realizar un frotis por deslizamiento (imagen 11). Se utiliza en regiones externas o en tejidos removidos durante la cirugía y tiene como ventaja la obtención de una mayor cantidad de células de tejido a estudiar, en comparación con la técnica de impresión (Cullen, *et al.*, 2002).

Imagen 10. Realización de raspado sobre un tejido.



(Modificada de Núñez, 2006).

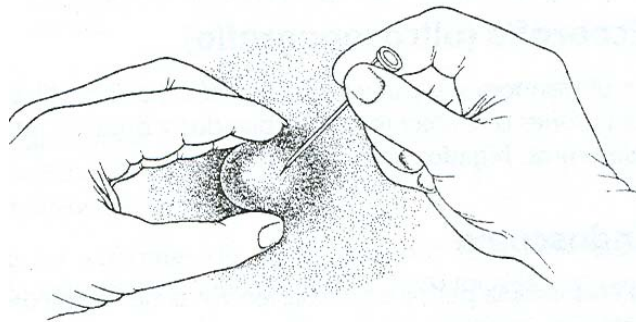
Imagen 11. Colocación del tejido sobre el portaobjetos y realización de un frotis por deslizamiento.



(Modificada de Núñez, 2006).

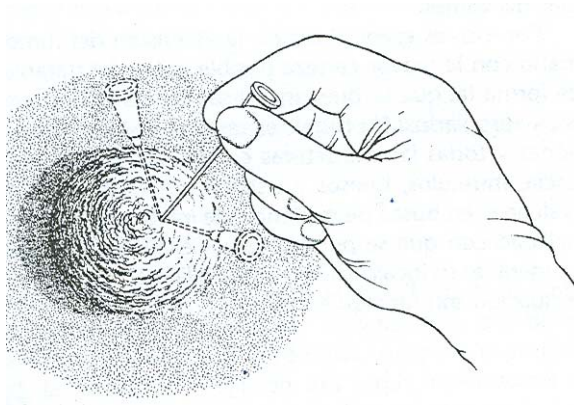
- c) Punción con aguja fina (PAF): se utiliza para la obtención de muestras cutáneas, subcutáneas, linfonodos, órganos abdominales o torácicos y masas intracavitarias. Para llevar a cabo esta técnica, se utilizan agujas estériles de calibre 21 – 25, con su correspondiente jeringa estéril de 10 – 12 ml, sin embargo es prudente considerar que mientras más blando sea el tejido a muestrear, menor será el calibre de la aguja, así como la fuerza con la que se aspira el tejido. El tamaño de la aguja depende de la consistencia de la masa u órgano con el fin de obtener una suficiente cantidad de células evitando la contaminación con sangre. Al respecto, cuando se aspiran masas cutáneas, subcutáneas o dentro de cavidades se debe rasurar y preparar al paciente de manera quirúrgica. Acto seguido se delimita la masa y se sostiene con una mano (imagen 12), posteriormente se introduce la aguja unida a la jeringa con una presión de vacío y se redirige varias veces con movimientos de avance y retroceso, sin liberar dicha presión (imagen 13). En caso de observarse la presencia de sangre o material purulento en la base de la aguja, se debe suspender la presión negativa, para evitar la contaminación de la muestra. Una vez que se obtiene la muestra, se libera la presión negativa y la aguja es extraída de la masa u órgano. Finalmente se separa la aguja de la jeringa, se llena de aire esta última y se coloca nuevamente la aguja, para de esta manera expulsar el aire y material sobre un portaobjetos (imagen 14), para la realización de un frotis por deslizamiento (imagen 15) (Álvarez. 2001).

Imagen 12. Delimitación de una masa para realizar PAF.



(Tomado de Morris y Dobson, 2002).

Imagen 13. Redirección de la aguja con movimientos de avance y retroceso, para obtener muestras de tejido.



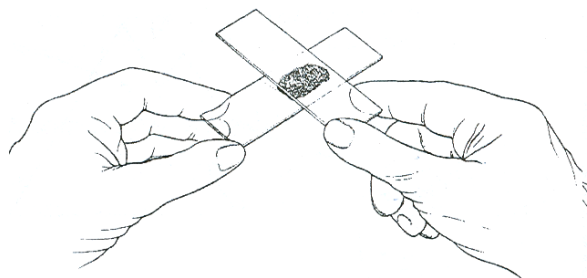
(Tomado de Morris y Dobson, 2002).

Imagen 14. Colocación de la muestra obtenida por PAF sobre un portaobjetos



(Tomado de Morris y Dobson, 2002).

Imagen 15. Realización de un frotis en cruz por la técnica de deslizamiento



(Tomado de Morris y Dobson, 2002).

La evaluación microscópica de estas muestras provee información acerca de la población celular y la morfología de las células individuales. En este sentido, los tejidos neoplásicos tienen ciertas características que los diferencian de las alteraciones hiperplásicas o inflamatorias, así como otros aspectos que permiten la diferenciación entre neoplasias benignas y malignas (Morris y Dobson, 2002), tal como se muestra en el cuadro 7.

Cuadro 8. Características citológicas e histológicas de malignidad.

Características citológicas	
Población celular	Pleomorfismo Presencia de mitosis, en especial en formas anormales y atípicas
Características celulares	Células gigantes (anisocitosis) Células anaplásicas mal diferenciadas Alta relación núcleo – citoplasma
Características nucleares	Gran tamaño nuclear, pleomorfismo nuclear (anisocariosis) Núcleos múltiples (a menudo de tamaño variable) Núcleos con acúmulos de cromatina (hipercromáticos) Nucleolos prominentes y a menudo múltiples, de tamaño y formas variables

Características histológicas	
Características celulares	Igual que lo mencionado en citología
Arquitectura del tumor	Falta de organización estructural de células en una forma reconocible
Relación con los tejidos adyacentes	Invasión de células hacia los tejidos normales adyacentes
Evidencia de conducta metastásica	Células tumorales que invaden o se presentan dentro de los vasos linfáticos o vénulas.

7.2.5 BIOPSIA

Este método diagnóstico ofrece la ventaja de proveer al médico patólogo la capacidad de examinar los componentes celulares del tumor, su arquitectura y su relación con los tejidos normales adyacentes, que en una citología diagnóstica es más difícil de evaluar (Hahn, 2002).

Cuando se hace una biopsia tumoral, se prefiere efectuar una de tipo escisional si la masa es pequeña (menor de 3 cm de diámetro), siempre y cuando se mueva libremente y no invada tejidos vecinos. La muestra debe contener un borde completo de tejido normal (de preferencia 2 a 3 cm en todas las direcciones) (Gilson y Page, 2000). La indicación de una biopsia escisional, según lo sugieren Cullen y colaboradores (2002) debe hacerse cuando el médico, en su exploración física localice cualquiera de los siguientes signos:

- Afección de linfonodos regionales.
- Nódulos cutáneos pequeños con un amplio borde de tejido normal alrededor.
- Tumores de glándula mamaria.
- Tumores del sistema nervioso central (para proporcionar descompresión).
- Masas encontradas durante celiotomías y/o toracotomías exploratorias.

Por otra parte, se recomienda la biopsia incisional para obtener muestras más grandes de tejido; este tipo de muestras deben tener un margen de tejido neoplásico y otro de tejido normal, ya que estas porciones de tejido suelen mostrar una gran actividad de las células tumorales. Los resultados de la biopsia pueden sugerir el grado de

extirpación quirúrgica necesario para el control definitivo o indicar otros tipos de tratamientos que serían benéficos para el paciente (Cullen, *et al.*, 2002).

Actualmente se utiliza la técnica de biopsia guiada con ultrasonido y solo puede llevarse a cabo cuando la ecogenicidad es adecuada. Este procedimiento sirve para obtener valoraciones histopatológicas, en las cuales se recomienda el uso de agujas tipo tru – cut del calibre 14 – 18. En los humanos, se ha reportado la observación de células tumorales a lo largo de la vía de punción, sobre todo cuando se emplean agujas de gran calibre. Esto es raro cuando se utilizan agujas del calibre 22 (Arzate *et al.*, 2006).

Los factores que deben ser tomados en consideración para obtener una muestra representativa con un mínimo riesgo para el paciente, se resumen en cuadro 9.

Cuadro 9. Factores a considerar cuando se planifica una biopsia de una neoplasia.

Objetivos	Consideraciones
Obtener una muestra representativa del tumor	Evitar la ulceración superficial y áreas de inflamación o necrosis Asegurar una profundidad correcta de la biopsia, en particular para tumores orales Tratar de incluir tejido tumoral y normal dentro del límite del tumor en la toma de la biopsia
Evitar la recurrencia o diseminación local del tumor	Minimizar la manipulación del tumor por medio de una buena exposición quirúrgica Asegurar una hemostasia correcta Realizar el menor daño posible al tumor y tejido normal Evitar la contaminación del tejido normal con el instrumental de cirugía

(Morris y Dobson, 2002)

Se menciona que el grado histológico de un tumor, tiene igual importancia que el tipo histológico en lo que respecta a la elección del tratamiento y el pronóstico del caso. Las siguientes características sugeridas por Gilson y Page (2000), Cullen *et al.*, (2002), Morris y Dobson (2002), así como Devauchelle (2004), pueden ser utilizadas para ayudar a predecir la conducta de un tumor:

- Grado de diferenciación celular
- Grado de pleomorfismo celular y nuclear
- Índice mitótico (número de figuras mitóticas por campo de alto aumento)
- Presencia y cantidad de necrosis
- Presencia de un infiltrado inflamatorio
- Reacción estromal
- Grado de invasión (por ejemplo, la relación entre el tumor y el tejido normal adyacente).

7.2.6 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

Es un procedimiento útil para la identificación de tumores en casos seleccionados, así por ejemplo, para confirmar un diagnóstico de melanoma maligno cuando las muestras histológicas aparecen amelanóticas, donde los melanocitos neoplásicos suelen parecer normales, pero con esta técnica pueden ser identificados mediante la presencia de melanosomas solitarios y de esta forma poder diferenciar ciertas etapas de su desarrollo. Así mismo, con este procedimiento es posible observar gránulos de citoplasma, que son particularmente útiles para identificar neoplasias, ya que estos gránulos son elásticos y pueden ser identificados cuando otros organelos más frágiles son oscurecidos por la autólisis o por una mala fijación (Cullen *et al.*, 2002).

7.2.7 HIBRIDACIÓN IN SITU (HIS)

Originalmente fue desarrollada para visualizar ácidos nucleicos en secciones de tejidos, donde se ha evaluado la presencia de estas fracciones sobre cromosomas y núcleos en interfase. Es una técnica que permite la detección de una secuencia en tarjeta de ADN Ácido Desoxirribunucleico o de Ácido Ribonucleico (ARN) en una sección de tejido mediante la utilización de una prueba de etiqueta de ácido nucleico. Así mismo, esta técnica ofrece un acercamiento directo para la localización celular y la cuantificación de secuencias de ácido nucleico de números copiados que son relativamente bajos. Se utiliza comúnmente para investigaciones de cáncer en la identificación de sitios de expresión de RNA mensajero (RNAm) y genomas virales (Argyle y Nasir, 2004).

7.2.8 INMUNOHISTOQUÍMICA

Es una herramienta importante para la identificación de neoplasias, ya que proteínas citoplasmáticas estructurales y filamentos intermediarios de células, son los más utilizados para la identificación inmunohistoquímica de secciones obtenidas que no pueden ser categorizadas mediante la tinción de hematoxilina – eosina. Al respecto, la citoqueratina y vimentina son los filamentos intermediarios más utilizados, esto es debido a que muchas células mesenquimales los contienen. Mediante esta técnica se puede hacer la distinción básica entre el origen epitelial o mesenquimal de una neoplasia maligna, mediante las proteínas en el citoplasma de las células en cuestión (Ogilvie *et al.*, 2006).

Una combinación de anticuerpos son utilizados frecuentemente cuando existe una mínima diferenciación neoplásica, en este sentido, una identificación más precisa de una célula epitelial en particular puede ser hecha con anticuerpos monoclonales individuales, esto permitirá distinguir citoqueratinas que son características de ciertos tipos celulares o de diferentes estados de maduración (Ogilvie *et al.*, 2006).

Por otro lado, la vimentina es más uniforme que la citoqueratina, en cuanto a estructura molecular se refiere y usualmente solo un anticuerpo es necesario para detectar estos filamentos intermediarios (Cullen *et al.*, 2002).

El gen supresor de tumores p53 es una proteína que se expresa anormalmente en cáncer de humanos y de animales domésticos. Las mutaciones en este gen se observan por lo general en el núcleo, el cual puede ser observado mediante la técnica de inmunohistoquímica (Argyle y Nasir, 2004).

7.2.9 PLOIDÍA

Otra forma de determinar si el tumor es benigno o maligno, así como el pronóstico del mismo, incluye la medición del contenido de DNA (ploidía) de la proliferación celular o de la expresión anormal de los oncogenes, por ejemplo el ErbB2; así también se puede incluir la de genes supresores de tumores, como lo es el p53.

Muchas células en el cuerpo son euploides y las células neoplásicas también denominadas aneuploides son detectadas en una gran variedad de tumores caninos. A este respecto, la mayoría de los melanomas malignos, osteosarcomas, carcinomas tiroideos y carcinomas de células transicionales son aneuploides y muchas de las lesiones metastásicas tienen una idéntica o similar ploidía (Cullen *et al.*, 2002).

7.2.10 CITOMETRÍA DE FLUJO

Es una herramienta que utiliza un láser para el análisis de grandes poblaciones de células (ya sea cientos o miles de ellas) y se describe que puede cuantificar la proliferación celular por medio del uso de anticuerpos monoclonales para antígenos nucleares, los cuales se presentan en la matriz nuclear de las células proliferantes pero no en las células que no están en división. Estos incluyen al Ki – 67, la DNA polimerasa α y el PCNA. Para los tumores poco diferenciados, la tinción de hematoxilina – eosina no es suficiente para alcanzar un diagnóstico definitivo, pudiéndose realizar tinciones especiales para ayudar a diferenciar los posibles tipos tumorales (Cullen *et al.*, 2002).

Es comúnmente utilizada para identificar subpoblaciones de linfocitos y mediante la detección de la expresión de antígenos esto ayuda a la clasificación de leucemias y linfomas (Argyle y Nasir, 2004).

7.2.11 IMAGENOLOGÍA

La medicina veterinaria ha mostrado una dirección hacia los procedimientos no invasivos para diagnosticar diferentes tipos de neoplasias, ya sean primarias o metastásicas. En respuesta a estas necesidades y avances tecnológicos, además de la radiología, se han incluido diferentes formas de imagenología que pueden ser utilizadas por el Médico Veterinario, ejemplo de ello es la medicina nuclear, ultrasonografía, resonancia magnética y tomografía computarizada (Hahn, 2002).

a) Radiografías

Proveen información acerca de la localización, tipo y extensión de la enfermedad; ayudan a integrar estrategias de tratamiento, evalúan estructuras extratorácicas (columna vertebral, costillas y tejidos blandos), analizan órganos y estructuras torácicas (tráquea, corazón y pulmones), delimitan variaciones anatómicas, así mismo correlacionan áreas de preocupación o sospecha con la base de datos que han sido obtenidos mediante la exploración física, electrocardiograma (ECG), patología clínica (hemograma, química sanguínea, citología e histopatología, entre otros), ecocardiograma y otras técnicas de imagenología (Hahn, 2002).

Uno de los ejemplos más claros de la utilidad terapéutica de esta técnica en Oncología, es la evaluación del sistema óseo, donde se busca analizar la densidad del mismo, la cual puede encontrarse disminuida debido a una lisis y puede ser la primera respuesta a un daño local. Frecuentemente se asocia la proliferación ósea con el patrón destructivo, como sucede en algunos casos de osteosarcoma, sarcomas de células reticulares o sinovioma maligno, tumor óseo primario, tumor metastásico, mieloma múltiple y tumor cortical adrenal (Arzate *et al.*, 2006). En las imágenes 16 – 20 se muestran imágenes radiográficas de perros y gatos con diferentes tipos de cáncer.

Imagen 16. Osteosarcoma de estadio III con metástasis pulmonar.



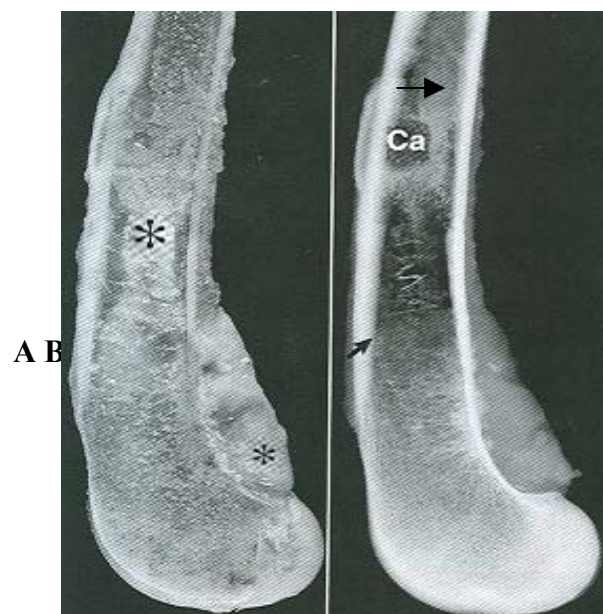
(Tomada de McGavin y Zachary, 2007)

Imagen 17. Osteopatía hipertrófica en la diáfisis de miembros anteriores en un perro que ha sido diagnosticado con cáncer pulmonar. Las flechas señalan nuevos depósitos de hueso el cual, es menos denso que la superficie cortical de un hueso normal.



(Tomada de MacGavin y Zachary, 2007)

Imagen 18. **A**, fotografía de densidad ósea llevada a cabo en una sección del fémur que revela metástasis de carcinoma prostático (*). **B**, La radiografía ilustra una metástasis hacia hueso provocando una reacción osteolítica (Ca). En las regiones señaladas con las flechas, se observa una extensa proliferación de hueso nuevo que ha ocurrido en respuesta al tumor.



(Tomada de McGavin y Zachary, 2007).

Imagen 19. Radiografía que muestra un carcinoma digital de células escamosas con destrucción ósea.



(Tomada de Morris y Dobson, 2002).

Imagen 20. Radiografía de columna de un perro en donde se observan múltiples lesiones osteolíticas en los procesos espinosos de las vértebras lumbares debidas a un mieloma múltiple.



(Tomada de Morris y Dobson, 2002).

Así mismo, las radiografías con medio de contraste son de gran ayuda para definir la extensión de la enfermedad en tejidos blandos (Wilson y Page, 2000). A continuación en el cuadro 10 se hace mención de lo citado por Arzate *et al.*, (2006) y Pérez (2007) en relación a algunas de las aplicaciones de distintas técnicas radiográficas que utilizan medios de contraste.

Cuadro 10. Aplicaciones clínicas de algunas técnicas radiográficas con medio de contraste.

Técnica radiográfica	Utilidad clínica
Angiocardiografía no selectiva	Visualiza tumoraciones cardiacas en el atrio o en el ventrículo derecho
Enema de bario	Por medio de éste se realiza la evaluación de tumoraciones pélvicas o abdominales
Tránsito gastrointestinal	Es utilizada cuando se sospecha de una tumoración en la pared gástrica, presencia de una masa abdominal, para detectar y/o confirmar la presencia de un cuerpo extraño o una obstrucción gastrointestinal por una posible tumoración
Esofagografía	Es útil para confirmar la presencia de masas diagnosticadas en las radiografías simples, aunque también puede localizar tumores esofágicos y/o masas periesofágicas a nivel mediastínico o pulmonar

(Arzate *et al.*, 2006; Pérez, 2007)

En la imagen 21 se muestra una placa radiográfica ventrodorsal de abdomen en la que ha sido utilizado sulfato de bario como medio de contraste para realizar un tránsito gastrointestinal.

Imagen 21. Las flechas señalan un aumento en el tamaño de la curvatura mayor del estómago así como de un engrosamiento de la misma. El diagnóstico histológico es carcinoma gástrico.



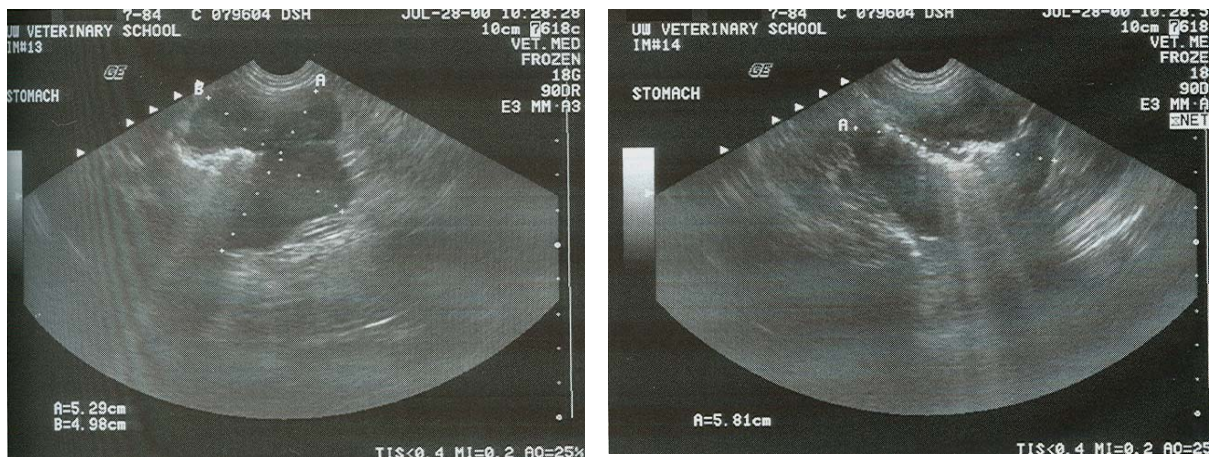
(Tomada de Morris y Dobson, 2002)

b) Ultrasonografía

El ultrasonido es una herramienta diagnóstica que se ha utilizado por más de 24 años en medicina veterinaria y se considera el complemento perfecto para los estudios radiográficos en los casos en que el examen radiográfico se ve limitado. Los estudios ecocardiográficos en perros y gatos están ampliamente documentados; pero la ultrasonografía torácica no cardíaca en pequeñas especies es relativamente reciente, incluso los estudios de mediastino y de masas pulmonares cercanas a la pared torácica (Arzate *et al.*, 2006). Así mismo, es utilizada extensivamente en la evaluación de neoplasias intraabdominales (ultrasonografía abdominal) e intracardiacas (ecocardiografía), por lo que es una técnica sensible pero en ocasiones resulta poco específica (Hahn, 2002).

El ultrasonido se aplica para evaluar casi cualquier sistema corporal; no obstante, cabe hacer notar que rara vez se presentan imágenes patognomónicas, de hecho imágenes similares pueden presentar patologías diferentes, por lo que la valoración clínica y de laboratorio realizada por el MVZ, es indispensable para ordenar los diagnósticos diferenciales, ya que siempre se debe considerar que el diagnóstico ultrasonográfico es solo morfológico y nunca va a ser histopatológico (Arzate *et al.*, 2006).

Imagen 22. Imagen de ultrasonido de un gato con linfoma gástrico. La pared gástrica se observa focalmente engrosada alrededor de 50 mm (5 mm es lo normal), además existe una completa obliteración de la capa gástrica.



(Tomada de Withrow *et al.*, 2007)

c) Endoscopia

Del griego Endo (dentro) y Skopein (observar), en cuya definición se describe que es la rama de la imagenología que permite visualizar el interior de los órganos o de las cavidades con el mínimo daño a los tejidos. Es una herramienta diagnóstica y terapéutica importante en la clínica de las pequeñas especies, que ofrece la ventaja de poder realizar observaciones dentro de los órganos con el respeto máximo a los tejidos por medio del principio de la mínima invasión. Los procedimientos endoscópicos que se realizan se pueden practicar aprovechando orificios naturales externos (boca, nariz, oído, vagina, uretra y ano) o en cavidades. Este tipo de procedimiento ofrece una alternativa a la intervención quirúrgica, ya que es posible examinar y llevar a cabo

biopsias de pulmón, tráquea, páncreas, riñón, bazo, hígado, próstata, esófago, intestino, vejiga, mesenterio, epiplón, vesícula biliar, peritoneo parietal, vagina y próstata, entre otros. Entre sus ventajas diagnósticas se encuentra la obtención de muestras para exámenes citológicos e histológicos con relativa facilidad; puede ser utilizada para el diagnóstico de neoplasias y valorar en qué fase o estadio se encuentran mediante visualización directa y/o biopsias guiadas (Villalobos, 2006).

d) Imagen por Resonancia Magnética y Tomografía Computarizada

La imagen por resonancia magnética (IRM) generalmente es utilizada para diagnosticar neoplasias que por su localización es difícil evaluarlas con otros métodos de diagnóstico. Algunos ejemplos incluyen tumores en el tallo cerebral, médula espinal y glándulas adrenales, donde ha sido útil en la demostración del tamaño, forma y cantidad de tejido invadido. En el caso de adenocarcinomas nasales, es mucho más sensible y efectiva para referir la extensión de la enfermedad que cualquier radiografía de alta calidad. También ha demostrado ser superior a la tomografía computarizada (TC) para determinar la invasión de un tumor en la porción rostral del cerebro, así como en la diferenciación de tejido tumoral contenido en los senos frontales. Sin embargo, entre las ventajas de la TC, es que esta se considera más sensible que la IRM en la evaluación de lisis ósea secundaria a una invasión tumoral, donde esta última no puede diferenciar tipos de neoplasias cerebrales, basada en el tipo de localización (Wilson y Page, 2000; Hahn, 2002).

Aunque la TC y la IRM son sensibles a la hora de determinar la localización, extensión y relaciones con estructuras adyacentes de las lesiones cerebrales, ambas tienen una especificidad limitada. Las lesiones no neoplásicas (como las que se asocian a enfermedades infecciosas, inflamatorias o vasculares) pueden imitar la apariencia de una neoplasia y los resultados obtenidos mediante estas técnicas en la mayoría de estos casos, proporcionan solamente una amplia lista de diagnósticos diferenciales de una lesión cerebral focal. Resulta crucial tener un diagnóstico histológico correcto de una lesión intracraneal antes de recomendar un tratamiento específico y también es necesario obtener un diagnóstico neuropatológico intraoperatorio a partir de las muestras de tejido obtenidas de la lesión (biopsia cerebral abierta y estereotáctica) (LeCouteur y Dickinson, 2007).

Imagen 23. TC de timoma después de la administración de un medio de contraste. (A), nótese lo grande de la masa en el mediastino craneal. (B), en una imagen caudal transversa a la figura mostrada en A, se observa la desviación del corazón (flecha blanca) hacia la derecha, causada por el timoma que ya puede ser distinguido.



A

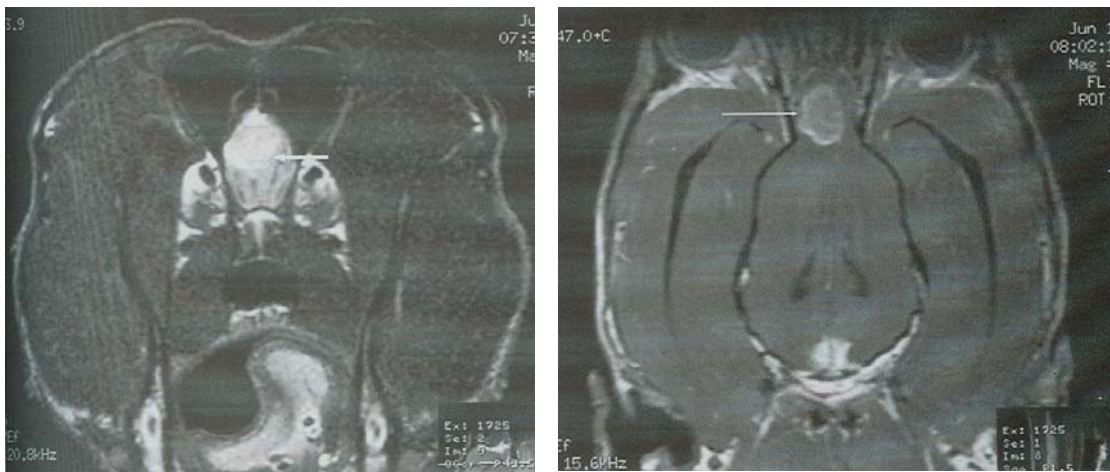
B

(Tomada de Forrest, 2007).

Imagen 24. IRM de un perro con meningioma del lóbulo frontal izquierdo. En la fotografía (A) la masa se observa hiperintensa adyacente al cerebro (flecha blanca). Por otro lado, en la fotografía (B) en un plano dorsal; después de la administración de gadolinium (medio de contraste) se observa el realce intenso de la masa, la cual se puede diferenciar.

A

B



(Tomada de Forrest, 2007)

e) Medicina nuclear

Las técnicas de imagen nuclear (gammagrafía) se utilizan en Medicina Veterinaria como una herramienta primaria o secundaria para ayudar en el diagnóstico de enfermedades y su tratamiento. La utilidad de la medicina nuclear reside en el hecho de que permite obtener imágenes de procesos fisiológicos. La medicina nuclear es a la fisiología lo que las radiografías representan a la anatomía. Aunque se han utilizado estos y otros estudios en pacientes animales, los que se utilizan más a menudo son la gammagrafía tiroidea (diagnóstico y confirmación de hipertiroidismo felino), portal (detección de fallas en los circuitos portosistémicos macroscópicos), ósea (evaluación de enfermedades primarias y metastásicas, artritis séptica, osteomielitis, infección o pérdida de prótesis, viabilidad de los tejidos blandos y el hueso, cojeras ocultas y consolidación de fracturas). Por último, la valoración de la tasa de filtración glomerular (TFG) la cual ofrece una información estructural escasa pero proporciona investigación funcional de gran importancia clínica valorando y comparando la función renal individual (Poteet, 2007).

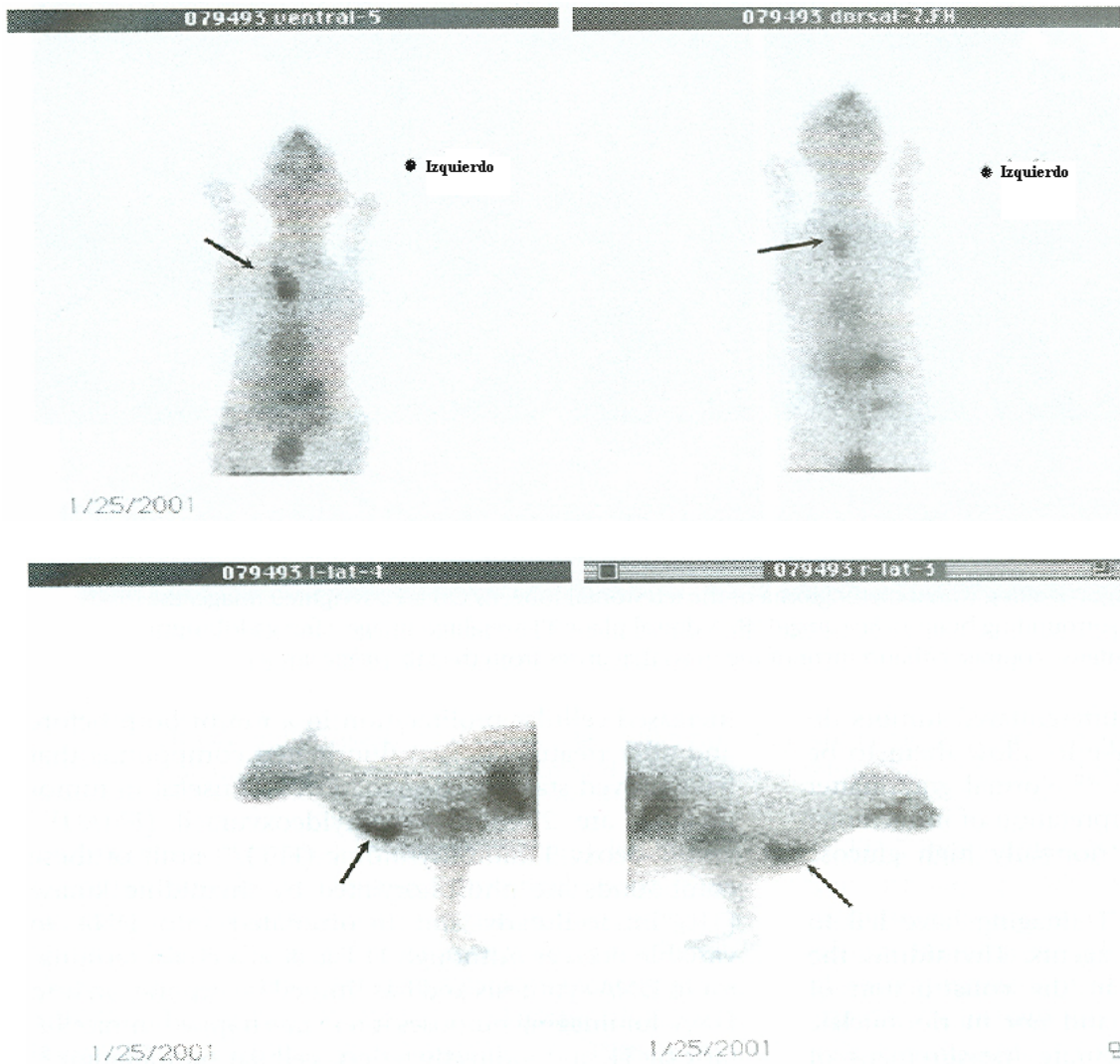
Las técnicas de imagen nuclear difieren de las radiológicas en que el instrumental (gammacámara) no emite radiación. En lugar de eso, es el paciente el que emite radiación gamma tras haberle administrado una dosis de radiación intravenosa y el radionúclido que se utiliza con más frecuencia es tecnecio 99m (TC^{99m} , TC, Tech o pertecnetato). Por otra parte, el clínico o la institución que realice estos estudios deben tener una licencia para la utilización de materiales radiactivos (RML) correspondiente al estado y/o país en el que ejercen la profesión o bien de la Comisión Nuclear Regulatoria (NRC) (Poteet, 2007).

En las imágenes 25 y 26 se muestra la administración de TC^{99m} en un gato con carcinoma ectópico tiroideo y un perro con osteosarcoma primario del húmero proximal izquierdo respectivamente.

Las regulaciones que conciernen al uso de materiales radiactivos en pacientes veterinarios suelen ser diferentes a las existentes para pacientes humanos; los animales deben hospitalizarse durante 24 horas hasta que sus niveles de exposición estén por debajo de un nivel específico (normalmente 0.5 mR/hora a 1 minuto). La dosis global a

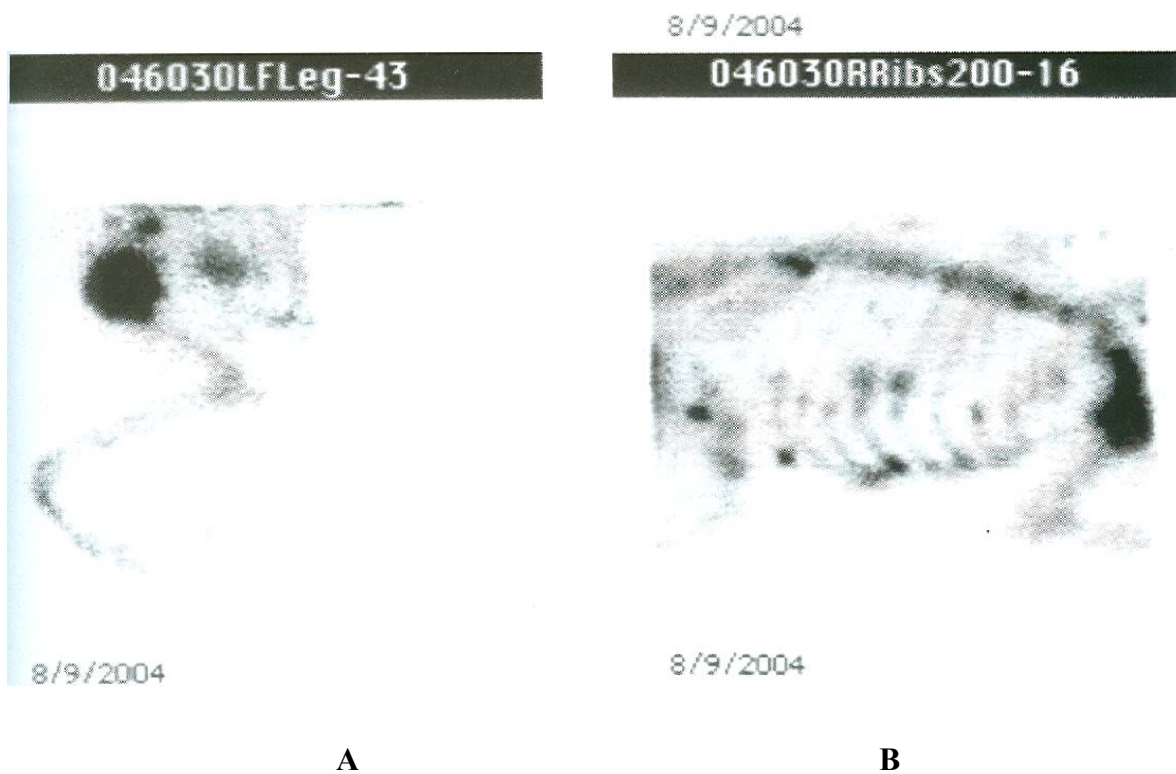
la que se expone el paciente para un procedimiento normal de medicina nuclear es mínima y no se suelen observar efectos secundarios (Poteet, 2007).

Imagen 25. Scintigrafía ventral, dorsal y lateral izquierdo – derecho de un gato con carcinoma ectópico tiroideo (flechas negras). La imagen fue obtenida 20 minutos después de la administración intravenosa de TC^{99m}



(Tomada de Forrest, 2007)

Imagen 26. Imagen por escáner de hueso en un perro con osteosarcoma primario del húmero proximal izquierdo (A) con metástasis subcutánea y de costillas (B). Las imágenes fueron obtenidas 2 horas después de la administración intravenosa de TC ^{99m}. Nótese lo grande de la masa ascendente dorsal al húmero proximal izquierdo asociada a la administración radiofarmacéutica (A) y el incremento focal ascendente en múltiples costillas y tejido subcutáneo sobre la columna torácica y dorsal a la escápula (B). Note que la metástasis del tejido blando no siempre es confiable.



(Tomada de Forrest, 2007)

8. ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS CONVENCIONALES

En animales de compañía, la curación es la erradicación de todas las células tumorales y es el resultado ideal, aunque no siempre se llega a esta meta en Oncología Veterinaria. Por otro lado, la paliación se define como la mejora en la calidad de vida, pero sin la expectativa de curación (Frimberger, 2007).

Los tratamientos paliativos se realizan a menudo cuando el pronóstico es desfavorable, sin embargo no es muy eficaz comenzar un tratamiento así y más tarde realizar un abordaje más agresivo. Por el contrario, en la práctica clínica del Médico Veterinario es común comenzar un tratamiento con intenciones paliativas y más tarde implementar uno más agresivo (Frimberger, 2007).

En el cuadro 11 se describen los tipos de respuesta clínica al tratamiento oncológico.

Cuadro 11. Respuesta clínica al tratamiento oncológico

Tipo de respuesta	Características clínicas
Remisión completa (RC)	Desaparición de la evidencia clínica del tumor
Remisión parcial (RP)	Al menos un 50% del tumor y no se diagnostican nuevas masas
Enfermedad estable (ES)	Menos del 25% de remisión o un aumento de menos del 10% del volumen tumoral, además de que no hay aparición de lesiones nuevas
Enfermedad progresiva (EP)	Incremento mayor al 10–25% del tumor, con aparición de lesiones nuevas

(Álvarez, 2004)

Además de los esquemas de un solo tratamiento, puede considerarse la terapéutica con diversas modalidades, por ejemplo, la terapéutica con fármacos citostáticos y/o radioterapia (ampliamente recomendable debido a la suma de los efectos tóxicos sobre las células tumorales con menos efectos adversos sobre los tejidos sanos y en el tratamiento de las metástasis), cirugía y/o terapia con fármacos citostáticos y finalmente, la terapéutica de estas tres últimas (Ogilvie *et al.*, 2006).

Por lo que a continuación, se hace una breve descripción de cada una de las principales terapias oncológicas utilizadas en la actualidad en el ámbito de la clínica de perros y gatos.

8.1 CIRUGÍA

Este procedimiento se considera el tratamiento de elección para retirar una neoplasia. Al respecto, en casos de tumores localizados pero que tienen una alta probabilidad de presentar metástasis, es importante planear una estrategia terapéutica sistémica, ya que por si sola la cirugía no puede ser un tratamiento eficaz contra el cáncer (Álvarez, 2004).

En muchos tipos de cáncer, la cirugía es fundamental para el diagnóstico, estadificación y tratamiento (cura o paliación); así también es necesaria en el tratamiento de urgencias oncológicas (obstrucción o perforación) y complicaciones relacionadas con la terapéutica citostática o radioterapia (extravasación del fármaco citostático o bien osteorradionecrosis) (Gilson y Page, 2000).

En este punto de estudio, es necesario recordar que un procedimiento quirúrgico debe estar sujeto a los cinco principios de la cirugía, que de acuerdo con (Fosum, 2002) son: asepsia, anestesia, hemostasia, manejo delicado de tejidos y sutura.

8.1.1 RADIOTERAPIA

El objetivo de esta terapia, es la erradicación de un tumor conservando la estructura y función de los tejidos sanos, el cual consiste en el empleo de radiaciones ionizantes para el tratamiento local y/o regional de pacientes con tumores malignos, aunque ocasionalmente pueden ser tratados también algunos procesos benignos. La disponibilidad de equipos apropiados y la evolución de la Oncología Veterinaria hacia una especialidad multidisciplinaria han conllevado a una mayor relevancia de la radioterapia en el tratamiento del cáncer en pequeños animales, como los perros y los gatos (Theón, 2007).

El desarrollo de nuevas tecnologías en radioterapia permite tratar cualquier tumor independientemente de su volumen y localización corporal, por lo que su uso ha permitido una disminución progresiva en la necesidad de realizar cirugías totales o parciales de los órganos afectados como única posibilidad en el tratamiento de tumores habituales (Theón, 2007).

Esta modalidad terapéutica se reserva para el tratamiento de tumores localizados o regionales (teleterapia, braquiterapia intersticial o curieterapia y braquiterapia superficial o plesioterapia) y una de las ventajas que tiene sobre la cirugía, es el poder tratar enfermedades microscópicas dentro del campo de radiación (Álvarez, 2004).

En casos seleccionados se utiliza para disminuir el tamaño de tumores dolorosos, inoperables y metastásicos. Así también, puede utilizarse como forma inicial de tratamiento (radioterapia neoadyuvante), junto con otros tratamientos (cirugía, radioterapia transoperatoria o terapéutica citostática), o bien como tratamiento postoperatorio (Gilson y Page, 2000).

La muerte celular mitótica es la principal forma de muerte inducida por las radiaciones ionizantes. Este proceso ocurre durante la mitosis posterior a la irradiación en células proliferativas que entran en decisión con daños no reparados en su DNA. Esta forma de muerte celular es relevante en la radioterapia de tumores, dado que una de las características más importantes de un tumor es su capacidad para dividirse indefinidamente (Theón, 2007).

Esta muerte celular no es inmediata, sino que ocurre después de que la célula ha pasado por una o más mitosis aberrantes consecutivas y la disfunción genómica se haya incrementado, provocando con ella una insuficiencia metabólica y la muerte de la célula. Este mecanismo ocasiona necrosis celular y una inflamación local, así mismo el efecto de las radiaciones sobre los tejidos normales está circunscrito al lugar del tratamiento. Cronológicamente, los efectos clínicos se subdividen en efectos agudos, que ocurren durante o inmediatamente después del tratamiento (durante los tres primeros meses) y efectos tardíos, que aparecen meses o años después de que se haya completado el mismo. De este modo ocasionalmente existen complicaciones graves, como úlceras crónicas, radionecrosis ósea o de tejidos blandos, estenosis intestinal o

rectal y cistitis, que pueden requerir resecciones quirúrgicas de los órganos y/o tejidos afectados (Theón, 2007).

Si bien la muerte celular mitótica y la apoptosis matan y eliminan las células cancerígenas, la detención del crecimiento terminal inducido por la radiación impide de manera irreversible la evolución del tumor. A este respecto, la detección del crecimiento terminal es un proceso similar a la senescencia, en que las células se mantienen fisiológicamente activas pero han perdido su capacidad de proliferación. El efecto citostático sobre las células tumorales conlleva un retraso de la respuesta tumoral a la radiación (Theón, 2007).

A continuación en el cuadro 12, se presenta la importancia de la radioterapia en algunos procesos neoplásicos específicos.

Cuadro 12. Importancia de la radioterapia en el tratamiento de procedimientos neoplásicos específicos

Localización anatómica	Importancia de la radioterapia	Resultados Reacciones agudas	Complicaciones	
Piel y tejidos subcutáneos				
Carcinoma epidermoide (CE)	Tratamiento curativo alternativo a la cirugía para carcinomas que no invaden hueso; de elección para lesiones de los párpados y plano nasal en gatos y sobre el cartilago; preoperatorio de tumores avanzados; paliativo con incrementos de la supervivencia en carcinomas del plano nasal en perros.	Plano nasal en gatos: tasa de control local (TCL **) a los 2 años: 77% para lesiones <2 cm; 37% para lesiones avanzadas; resultados comparables para tumores auriculares y de la frente	Eritema, descamación, húmeda, depilación; en raras ocasiones úlceras	Depilación permanente, atrofia cutánea, fibrosis subcutánea; raramente necrosis de partes blandas
Mastocitomas (perros)	Tratamiento primario de lesiones pequeñas; utilizado después de la cirugía para enfermedad residual microscópica o macroscópica;	TCL a los 2 años: 70%-92% para enfermedad microscópica postoperatoria; 50%-85% para lesiones	Las mismas que para CE	Las mismas que para CE

Localización anatómica	Importancia de la radioterapia	Resultados Reacciones	agudas	Complicaciones
Mastocitomas (continúa)	postoperatorio adyuvante de tumores grado II/III completamente reseca- dos; preoperatorio de tumores no reseca- bles; las lesiones de bajo grado histológico y localizadas en las extremidades son de pronóstico favorable; utilizado en combinación con cirugía y terapia farmacocitostática en perros con metástasis regionales	<2cm; 20%-58% para Lesiones extensas y tumor residual macroscópico, 60% para irradiación locorregional postoperatoria de linfonodos afectados		
Sarcomas de partes blandas	Tumores operables: tratamiento postoperatorio cuando exista riesgo de complicaciones quirúrgicas debido al tamaño o localización del tumor; tratamiento preoperatorio cuando exista un riesgo elevado de complicaciones de la radiación debido a la sensibilidad del tejido sano (cerebro, médula espinal, pulmón, intestino) incluido en el campo tratado. Lesiones avanzadas no operables: tratamiento primario seguido de resección limitada si la lesión llega a ser operable	Perros: TCL a los 2 años: 33% para radioterapia primaria de todos los tamaños y tipos histológicos; 40%-50% para hemangiopericitomas (HPA), y 30% para fibrosarcomas (FSA) después de una resección subtotal; 85% para radioterapia postoperatoria de todos los tipos histológicos; 76% para FSA y 100% para HPA para después de una resección microscópica incompleta; 40 meses de vida media para irradiación postoperatoria de	Las mismas que para CE	Las mismas que para CE

Localización anatómica	Importancia de la radioterapia	Resultados Reacciones	Complicaciones	
Sarcomas de partes blandas (continúa)		lipomas infiltrantes. Gatos con FSA cutáneo posvacunal: TCL a los 2 años: 55% con tratamientos preoperatorios, 30% postoperatorios		
Glándulas perianales	Tratamientos postoperatorios de adenocarcinomas e irradiación regional de los linfonodos locales en caso de tumores de alto riesgo o con afectación demostrada a linfonodos, en perros; tratamiento primario de adenomas extensos	Mediana de supervivencia: 12-18 meses para adenomas/ carcinomas perianales con irradiación postoperatoria	Las mismas que para CE, además, diarrea y hemorragia	
Cabeza y cuello				
Cavidad oral	Perros: radioterapia curativa para CE pequeños y localizados caudalmente, micosis fungoide (MF), FSA de encía/paladar, mucosa bucal; alternativa a la cirugía para CE pequeños localizados rostralmente, plasmocitomas de encía/paladar y del suelo de la boca y épulis; empleo postoperatorio para CE y FSA avanzados operables; utilizado como tratamiento único o combinado con terapia farmacocitostática para mejorar la supervivencia en lesiones avanzadas no operables; paliativo para melanomas a	Perros: TCL a los 2 años para lesiones <2 cm: 100% para épulis; 74% para CE; 67% para FSA; 54 % para MMA; resultados comparables para tratamientos postoperatorios de épulis avanzados resecables (2-4 cm), CE y FSA. Prolonga la supervivencia en CE avanzados (mediana de supervivencia, 7.1 meses); paliativo para los síntomas de MMA avanzados	Inflamación dolorosa de la mucosa que provoca disfagia, xerostomía y pérdida de peso	Xerostomía permanente, caries dentales; raramente fistulas, exposición ósea y osteorradio-necrosis de la mandíbula y del maxilar

Localización anatómica	Importancia de la radioterapia	Resultados Reacciones	Complicaciones
Cavidad oral (continúa).	Avanzados (MMA) y tumores de la base de la lengua y amígdalas. Gatos: curativo para tumores odontógenos y épulis, paliativo para CE con incrementos leves de la supervivencia	(mediana de supervivencia 7-8 meses)	
Cavidad nasal/senos paranasales	Tratamiento primario para mejorar la supervivencia de carcinomas y sarcomas; combinada con cirugía o fármacos citostáticos puede no incrementar la supervivencia. Curativa como tratamiento único o combinada con fármacos citostáticos para linfomas localizados	Perros: mediana de supervivencia para tumores no linfoproliferativos: 10-13 meses (todos los tumores); 12-14 meses para carcinomas; 15 meses para condrosarcomas. Gatos: mediana de supervivencia para tumores no linfoproliferativos: 12 meses (todos los tumores); 28 meses para linfomas	Inflamación de la mucosa nasal y oral; conjuntivitis ± queratitis cuando se incluye el ojo en el campo irradiado; depilación cutánea
Conducto auditivo	Tratamiento primario como alternativa a la cirugía para adenocarcinomas ceruminosos pequeños o carcinomas epidermoides; utilizado postoperatoriamente para lesiones avanzadas	TCL a los 2 años: 56%	Otitis, disfagia
Tiroides	Perros: irradiación utilizada como tratamiento único o postoperatorio con resección total de adenocarcinomas; empleado preoperatoriamente para lesiones inoperables,	Perros con carcinomas tratados con teleterapia (radioterapia externa): supervivencia	Teleterapia: depilación cutánea, disfagia (esofagitis), ronquera, tos
			Pérdida del olfato, queratitis crónica, cataratas, queratoconjuntivitis; raramente necrosis ósea
			Daños de oído medio e interno y pares craneales (síndrome de Horner)
			Teleterapia: fibrosis subcutánea, raramente lesión nodular

Localización anatómica	Importancia de la radioterapia	Resultados Reacciones	Complicaciones agudas
Tiroides (continúa).	seguido de resecciones limitadas si la lesión puede ser extirpada. Gatos: tratamiento primario con radioyodo para adenomas funcionales y adenocarcinomas; utilizado como tratamiento postoperatorio con resecciones subtotales de carcinomas	después de 2 años: 50% después de irradiación como tratamiento único, 66% después de una resección subtotal en perros sin evidencia de metastásis. Gatos tratados con radioyodo: curación después de 2 años para adenomas 92% >50% para carcinomas a los que se ha administrado un tratamiento postoperatorio	(traqueitis)
Sistema nervioso central			
Hipófisis	Eficaz en el control de los síntomas ocasionados por la masa en perros con macroadenomas/carcinomas y con signos clínicos o ausentes o leves; utilizado en combinación con tratamientos médicos para la hiperfunción corticosuprarrenal dependiente de la hipófisis. Ineficaz en perros con signos neurológicos intensos	Perros con síndrome de Cushing: supervivencia a los 2 años; sin signos neurológicos, 100%, signos neurológicos leves a moderados, 45 % mediana de supervivencia en perros con síntomas neurológicos intensos, 4 meses. Gatos con acromegalia: mediana de supervivencia, 15 meses	Alopecia, eritema cutáneo, otitis, decaimiento, apatía (edema cerebral)
Meningiomas intracraneales	Irradiación postoperatoria después de una resección incompleta para curación y radioterapia primaria (RT)	TCL a los 2 años para irradiación postoperatoria: 70%; mediana de	Exacerbación de los síntomas neurológicos,

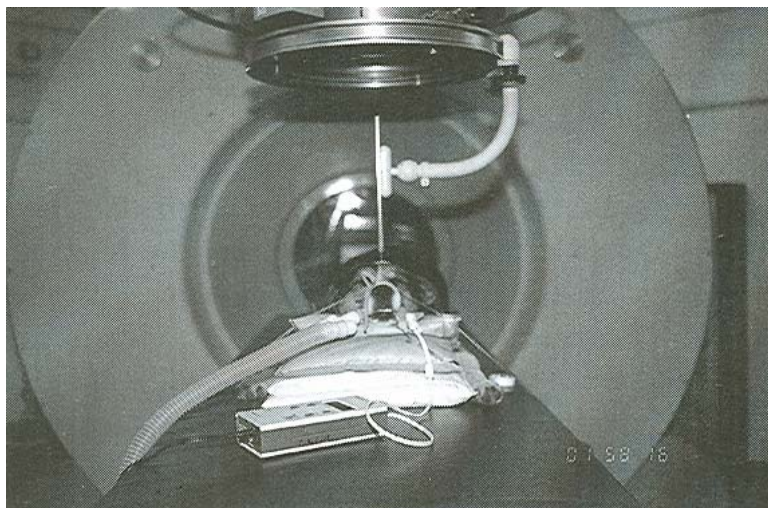
Localización anatómica	Importancia de la radioterapia	Resultados Reacciones	Reacciones agudas	Complicaciones
Meningiomas intracraneales (continúa).	para lesiones inoperables	supervivencia en perros con tumores inoperables: 9 meses	apatía	Somnolencia, convulsiones, modificación del comportamiento, signos sensitivos o motores a nivel local
Médula espinal	Tratamiento postoperatorio para mejorar los signos neurológicos y la supervivencia	Mediana de supervivencia para irradiación postoperatoria de meningiomas: 17 meses	Leves exacerbaciones de los síntomas neurológicos	Disminución sensitiva o motora, debilidad, dolor; raramente mielopatía irreversible de la médula espinal
Hueso				
Tumores óseos primarios	Para osteosarcomas (OSA) de las extremidades: tratamiento preoperatorio combinado con fármacos como el cisplatino/carboplatino en procedimientos en los que se respeta la extremidad; tratamiento paliativo como alternativa a la amputación o para aliviar el dolor en procesos avanzados. Para tumores del esqueleto axial y del cráneo: irradiación postoperatoria concomitante con la terapia farmacocitostática	Mediana de supervivencia de perros con OSA tratados con cirugía sin amputación, irradiación y cisplatino: 5 meses; tratados con irradiación paliativa únicamente: 2-4 meses	Eritema cutáneo, descamación seca/húmeda	Fibrosis subcutánea, anquilosis, edema distal; raramente, necrosis ósea o de partes blandas

Localización anatómica	Importancia de la radioterapia	Resultados Reacciones	Complicaciones
Tumores óseos metastásicos	Tratamientos locales paliativos o administraciones sistémicas de radioisótopos con afinidad ósea para aliviar el dolor	Mediana de supervivencia en perros tratados con 5m-153 radiactivo: 8 meses	Disminución del recuento de plaquetas y leucocitos

**La tasa de control local (TCL) se ofrece como una tasa de curación; donde se brinda el control local o la mediana de supervivencia cuando las tasas de curación no se han determinado o si no se pueden computar debido a un tamaño pequeño de la muestra (Theón, 2007).

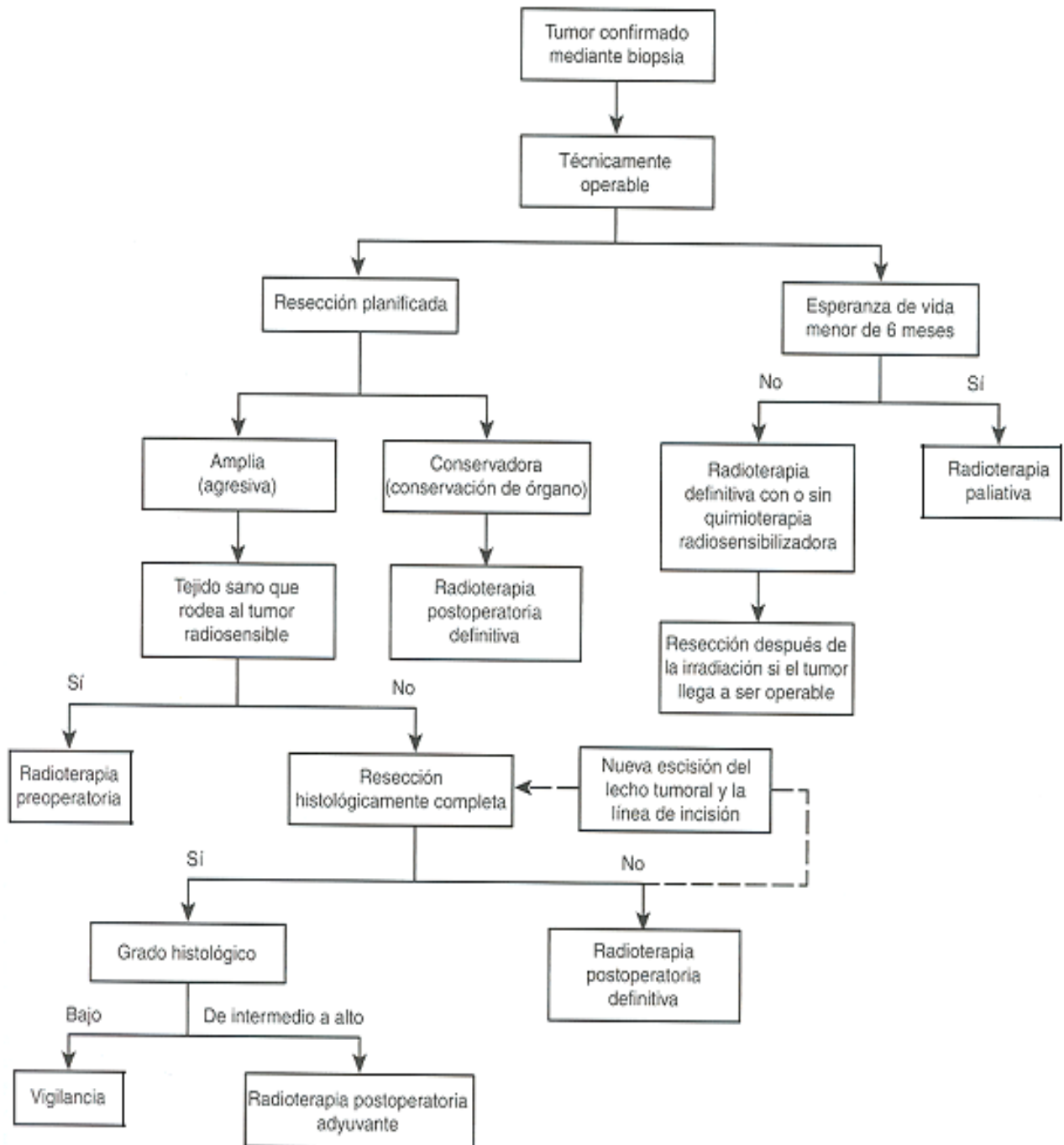
Por otro lado, en la imagen 27 se muestra a un perro que está recibiendo radioterapia para tratar un tumor cerebral mientras que en la imagen 28 se esquematiza la integración de la radioterapia en el tratamiento de tumores sólidos en pacientes sin datos de enfermedad sistémica.

Imagen 27. Radioterapia en un perro con tumor cerebral.



(Tomada de Morris y Dobson, 2002).

Imagen 28. Integración de la radioterapia en el tratamiento de tumores sólidos en pacientes sin datos de enfermedad sistémica. El término Radioterapia Definitiva (RT) se refiere al tratamiento administrado en dosis completas cuando existe enfermedad macroscópica; RT adyuvante se refiere a la radioterapia aplicada moderadamente para el tratamiento de la enfermedad microscópica y/o subclínica.



(Tomada de Theón, 2007).

8.1.2 TERAPÉUTICA FARMACOCITOSTÁTICA

Es la primera modalidad utilizada en el tratamiento de cánceres sistémicos como tumores hematológicos malignos y metástasis sólidas. Si el tratamiento se realiza con intención curativa, debe aceptarse la posibilidad de mayores efectos adversos y mejores resultados a largo plazo. Por el contrario si el tratamiento es paliativo, se acepta una sobrevida relativamente corta y un primer objetivo sería mejorar la calidad de vida del paciente, lo que en medicina veterinaria puede traducirse en prolongar la vida al retrasar la eutanasia del paciente (Moore, 2007).

La velocidad de crecimiento de un tumor depende, por una parte, de la duración del ciclo celular y por otra parte, de la proporción entre el número de células en reposo sobre el número de células activas. En la práctica veterinaria, se intenta cuantificar esta relación mediante el índice mitótico. Este índice ha sido utilizado durante mucho tiempo para decidir la aplicación de este tipo de terapéutica o para predecir la sensibilidad de la enfermedad. Actualmente ha sido reemplazado por Índices de Proliferación. En un proceso tumoral, el organismo no controla la proliferación celular ni la entrada en ciclo de las células cancerosas (Lanore y Delprat, 2004).

El aspecto que está cambiando más rápidamente en la Oncología Veterinaria es la sensibilidad de los tumores a la terapia farmacocitostática. Aunque existen innumerables estudios publicados en perros con osteosarcomas y linfomas, la información sobre los fármacos utilizados frente a otros tumores malignos, incluso muy comunes, no está disponible o se basa en casos aislados. Por ejemplo, los hallazgos recientes indican que los sarcomas de partes blandas de alto grado presentan una gran probabilidad de que muestren metástasis, lo que implica que la terapéutica con fármacos citostáticos podría ser un tratamiento en este grupo concreto de perros. Por otro lado, los osteosarcomas de las extremidades raramente metastatizan en gatos (aproximadamente el 25%), lo que haría difícil demostrar la eficacia adyuvante de cualquiera de estos fármacos dada la escasa frecuencia del tumor (Moore, 2007).

Además de la eficacia y lo que posiblemente es más importante, el fármaco (o protocolo) finalmente elegido, dependerá de su toxicidad, de cómo toleren el dueño y la mascota los efectos adversos, del objetivo del tratamiento, costo y nivel de confianza

del veterinario en la administración del o los fármacos, así como de los cuidados sintomáticos. Ninguno de los fármacos que se utilizan en la lucha contra el cáncer, está etiquetado para uso exclusivamente veterinario, sin embargo la mayoría de los fármacos disponibles tienen un amplio registro de utilización, en especial aquellos que se utilizan para tratar linfomas y osteosarcomas (Moore, 2007).

La bibliografía disponible permite que el Médico Veterinario se sienta seguro usando las dosis y procedimientos publicados en los distintos protocolos, donde la aparición de toxicidad potencialmente mortal (hospitalización y neutropenia) tiene un riesgo inferior al 5% cuando se emplean las dosis establecidas en la mayoría de los textos científicos, por lo que el riesgo de muerte debida a la administración de estos fármacos debe ser considerablemente inferior a esta cifra (Moore, 2007).

Al contrario de lo que sucede con la radiación y la cirugía, en las que la limitación se representa por el daño a estructuras vitales localizadas y por el acceso a lesiones metastásicas, la terapia con fármacos citostáticos se ve limitada principalmente por la presencia de una población de células resistentes mantenida por una correlación con el número de células presentes y con el volumen del tumor. Así, se ha descubierto que resulta difícil curar totalmente muchos tipos de tumores sólidos constituidos por más de un millón de células (aproximadamente 1 mg de tejido) administrando únicamente este tipo de fármacos (Rogers y Coppoc, 2001).

El empleo correcto de fármacos citostáticos requiere un conocimiento de sus propiedades farmacológicas y de su toxicidad potencial, así como de las recomendaciones puestas al día sobre la manipulación segura de los mismos (Rogers y Coppoc, 2001).

Por lo que a continuación se hace una semblanza de aquellos factores a considerar antes de la administración de este tipo de fármacos, haciendo énfasis en la selección del agente, resistencia al fármaco, toxicidad, manipulación del mismo y dosificación por superficie corporal.

a) Selección del agente.

El tratamiento con múltiples fármacos citostáticos suele ser más eficaz que con un solo agente y puede retrasar o evitar el inicio de la resistencia clínica al fármaco. Cuando se emplean múltiples fármacos en forma secuencial o en forma combinada, los agentes deben tener actividad contra el proceso maligno específico y si es posible, toxicidades limitantes de las dosis no superpuestas o diferentes, distintos mecanismos de acción y no estar sujetos a resistencia cruzada predecible (Hohenhaus *et al.*, 2004).

Estudios recientes sugieren que el tratamiento combinado debe elegirse siempre sobre el tratamiento simple. El tratamiento múltiple generalmente es más efectivo, presenta menos resistencia tumoral y menor toxicidad por la disminución proporcional de las dosis (Valiñas, 2001; Moore, 2007).

La mayoría de estos fármacos actúan mientras la célula se encuentra en división, específicamente sobre una fase del ciclo celular por lo tanto, las células más afectadas son las que presentan una rápida proliferación como es el caso de las células tumorales, sin embargo, células de médula ósea y las del epitelio gastrointestinal se pueden ver afectadas por estos fármacos, esta toxicidad es la que normalmente marca el límite de la dosis. Así mismo, es importante saber sobre que fase del ciclo celular actúan estos, ya que en el caso de utilizar una combinación de fármacos se deben tener en cuenta los diferentes mecanismos de acción en distintas fases del ciclo celular, con el fin de que el tratamiento sea más efectivo en contra de la neoplasia (Álvarez, 2004).

b) Resistencia al fármaco

La resistencia a la terapia farmacocitostática es la barrera principal al tratamiento satisfactorio de los procesos malignos, esta puede ser intrínseca o adquirida durante el tratamiento (Hohenhaus *et al.*, 2004) y según este mismo autor se clasifica de la siguiente manera:

- Resistencia cinética. Se debe a un problema asociado con tumores de gran tamaño, en especial para agentes con acción específica de la fase del ciclo celular. Esto se puede resolver reduciendo el tamaño del tumor (por ejemplo,

cirugía, radioterapia), utilizando una combinación de fármacos que incluya agentes activos contra células en fase G₀ o bien, sincronizando la administración de los fármacos con las poblaciones celulares para incrementar la destrucción de células neoplásicas.

- Resistencia bioquímica. Esta se debe a numerosos cambios bioquímicos que conducen a una menor acumulación del fármaco (captación reducida o salida incrementada de las células), alteración del metabolismo farmacológico, alteración de los objetivos del fármaco y aumento de la capacidad de reparación del DNA. Como ejemplo de este mecanismo se encuentra la salida incrementada de fármaco de la célula mediada por una proteína de transporte de la membrana, llamada glucoproteína P (Pgp). Es así como niveles aumentados de Pgp confieren resistencia a múltiples fármacos (RMF).
- Resistencia farmacológica. Se debe a absorción, metabolización, excreción baja o errática del fármaco y a interacciones medicamentosas. Es posible contrarrestar algunas formas de resistencia farmacológica y bioquímica incrementando la dosis del fármaco, siempre que la actual tenga toxicidad mínima o inexistente para el paciente.

c) Toxicidad

Las complicaciones con la utilización de estos fármacos pueden surgir en cualquier etapa del tratamiento. Algunos agentes citotóxicos pueden inducir reacciones inmediatas de hipersensibilidad; otros por ejemplo, son muy irritantes y pueden causar grave reacción tisular si se produce filtración perivascular. Las acciones de los fármacos citostáticos no son selectivas para las células tumorales y sus efectos sobre los tejidos normales dan lugar a una toxicidad o efectos colaterales. Los órganos que contienen una alta proporción de células en división son más susceptibles a la toxicidad inducida por fármacos (Morris y Dobson, 2002).

La toxicidad es el principal factor limitante de las dosis máximas de un fármaco y en general se describe que la prevalencia estimada debida a la toxicidad inducida por la administración de estos fármacos es del 5 % hasta un 45 % en pacientes veterinarios (Hohenhaus *et al.*, 2004), en comparación con humanos donde este índice es de 75 – 100 % (Morris y Dobson, 2002).

Aunque los tejidos normales se recuperan más rápidamente que las células tumorales, el Oncólogo Veterinario debe estar preparado para aplicar un tratamiento de mantenimiento para las alteraciones transitorias secundarias a la administración de los fármacos, como la toxicidad sobre la médula ósea (mielosupresión) en donde las secuelas previstas que sugieren autores como Morris (2002); Hohenhaus *et al.*, (2004); Rogers y Coppoc (2001) son las siguientes:

- Anemia. Debido a la longevidad de los eritrocitos, no aparece tan rápido y suele ser ligera, aunque rara vez tiene importancia clínica y a menudo no se la puede diferenciar de la anemia asociada con la neoplasia.
- Neutropenia. Se observa cuando existe un recuento de neutrófilos inferior a 2×10^9 / litro. Da como resultado un riesgo clínicamente importante para el desarrollo de infección y sepsis.
- Trombocitopenia. El recuento de plaquetas es inferior a 70×10^9 / litro. Rara vez tienen la suficiente gravedad como para causar hemorragia espontánea, pero puede necesitar de cuidado ante biopsias y cirugías.

El control hematológico es vital en todos los casos que reciban fármacos potencialmente mielosupresores y no deben ser administrados hasta que los valores hematológicos basales hayan sido establecidos para ese paciente (Morris y Dobson, 2002). A continuación en el cuadro 13, se describe el control hematológico que debe emplearse en el paciente con terapia farmacocitostática.

Cuadro 13. Control hematológico en el paciente con terapia farmacocitostática

Recuento de neutrófilos ($\times 10^9/L$)	Estado del paciente	Terapéutica recomendada
>3	Normal	Continuar la terapia farmacocitostática Repetir recuentos de glóbulos blancos en 1 – 2 semanas
2 – 3	Evidencia de mielosupresión	Reducir la dosis de fármacos mielosupresores al 50% Dos semanas después, repetir el recuento de glóbulos blancos

Recuento de neutrófilos (X 10 ⁹ /L)	Estado del paciente	Terapéutica recomendada
<2	Mielosupresión moderada	Detener la administración del (os) fármacos Control cuidadoso del paciente y recuento de leucocitos
	Paciente sin signos clínicos / sin fiebre	Administración de antibióticos como sulfonamidas o quinolonas, siempre y cuando el paciente muestre predisposición a infección bacteriana secundaria
<1	Mielosupresión grave	Detener completamente el tratamiento farmacocitostático
	Paciente asintomático y/o fiebre	Administración de antibióticos como sulfonamidas potenciadas (con trimetoprim) o bien fluoroquinolonas
	Paciente con fiebre	Recolección de muestras para identificar el agente infeccioso Tratamiento de soporte: solución salina fisiológica intravenosa (IV), electrolitos y glucosa. Antibióticos como Cefalosporinas en combinación con Gentamicina o Fluoroquinolonas

(Modificado de Morris y Dobson, 2002).

Por otro lado, estos tejidos son capaces de recuperarse del daño provocado por los fármacos citotóxicos mediante el reclutamiento de células madre en reposo. Es por ello que aunque exista la posibilidad de peligro de vida del paciente, estos efectos se revierten con rapidez ante la suspensión del tratamiento. Sin embargo, algunos agentes citotóxicos como la ciclofosfamida, doxorubicina y el cisplatino, tienen otras acciones tóxicas como cistitis hemorrágica, cardiomiopatía y nefrotoxicidad (Morris, 2002).

Las alteraciones gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómito y diarrea) aparecen porque la mucosa del tracto gastrointestinal (TGI) tiene una elevada fracción de crecimiento (Rogers y Coppoc, 2001) y la proliferación de bacterias entéricas como *E. coli* y *Klebsiella sp.*, causan daño al paciente debido a que la mucosa se encuentra

lesionada por el y/o los fármacos, ya sea por la acción propia de los mismos en el epitelio oral, gástrico o intestinal o como resultado de la mielosupresión inespecífica (Hohenhaus *et al.*, 2004). Ante esta circunstancia, este tipo de reacciones adversas solamente se tratan de forma sintomática con antieméticos, antidiarreicos, antiácidos o protectores de la mucosa (Álvarez, 2004).

En este sentido, la muerte y descamación del epitelio digestivo suele ocurrir 5 – 10 días posteriores a la administración del fármaco, lo cual conduce a estomatitis, vómitos y diarrea mucoide o hemorrágica. En la mayoría de los casos, estos son problemas autolimitantes y los pacientes presentan una recuperación relativamente rápida en la medida que el epitelio se regenera (Rogers y Coppoc, 2001)

d) Manipulación del fármaco

Los fármacos citostáticos presentan riesgos potenciales para quienes los manipulan y administran, ya que son carcinogénicos, mutagénicos y teratogénicos. No obstante, otros también son irritantes y producen efectos locales dañinos después del contacto con la piel y los ojos. Debido a esto, los médicos veterinarios que manejan y administran estos agentes deben conocer los posibles peligros y adoptar estrategias que minimicen cualquier riesgo para sí mismos, su equipo y sus clientes; así también se debe evitar la exposición a los fármacos que se eliminan por excreción urinaria. Por lo que se deben establecer reglas detalladas y prácticas de trabajo en aquellos lugares donde se utilicen fármacos citotóxicos (Hohenhaus *et al.*, 2004; Morris y Dobson, 2002; Moore, 2007). Las siguientes recomendaciones, son condiciones generales respecto al uso de estos fármacos en la práctica veterinaria considerando que estos se encuentran disponibles en tres presentaciones:

- **Tabletas.** No deben ser fraccionadas o aplastadas, y cuando no tengan cobertura inerte es necesario utilizar guantes de látex desechables; por otro lado, cuando se venden en envolturas individuales debe respetarse la presentación de éstas. Así mismo, los contenedores deben estar etiquetados claramente con el nombre del agente citostático. Al ser administradas, deben utilizarse guantes desechables ya que la capa protectora se rompe al contacto con la saliva, posteriormente deben

lavarse las manos después de manipular estos fármacos y finalmente debe eliminarse el exceso de estos, por lo que la forma farmacéutica que no se utilizó debe ser destruida por incineración y desechada por personal autorizado.

- Cápsulas. Nunca deben ser abiertas y además se deben considerar las mismas precauciones que han sido descritas para el uso de tabletas.
- Soluciones inyectables. El principal riesgo de exposición se origina durante la preparación y administración de los fármacos, muchos de los cuales se presentan como material desecado, congelado y en polvo, que se reconstituye con diluyente estéril en donde los posibles peligros son la formación de aerosol y salpicado accidental. Al respecto, se debe utilizar ropa protectora, guantes de látex, anteojos y careta protectora, así como un cubrebocas. De esta forma, la reconstitución del fármaco solo debe ser llevada a cabo en un gabinete de seguridad biológica, libre de corrientes de aire, lejos del paso de personal y alimentos; donde será necesario prevenir la formación de alta presión dentro del frasco para minimizar el riesgo de crear aerosol. Los filtros hidrofóbicos que se insertan en los viales de estos fármacos puede reducir la producción de aerosoles durante su preparación y las jeringas con cono tipo Luer reducen el riesgo de que el fármaco se derrame o extravase. Finalmente y de ser preciso, el aire que se desee expulsar de la jeringa debe ser desechado hacia una almohadilla absorbente y no ser eliminado hacia la atmósfera, para luego ser incinerado con el resto del material utilizado para la administración de los fármacos.

Además de las reglas de manejo descritas con anterioridad, cada médico veterinario que utilice este tipo de fármacos puede reducir de manera importante los peligros para sí mismos, conociendo los riesgos incluidos en el MSDS (Hoja de Seguridad de Datos del Material, por sus siglas en inglés Material Data Safety Sheet) para cada uno de los medicamentos citostáticos (Moore, 2007).

Si el propietario administra los fármacos por vía oral en casa, es necesario emplear guantes y bolsas para eliminar los desechos. En caso de fármacos eliminados a

través de la orina (principalmente cisplatino), las mascotas deben orinar sobre tierra que drene rápidamente y cualquier orina depositada en otras zonas debe manipularse y/o eliminarse como cualquier producto de terapia farmacocitostática o bien como residuo peligroso biológico infeccioso según la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, que lleva por nombre: Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo.

Estas precauciones deben mantenerse durante las 48 horas siguientes a la administración (Moore, 2007).

e) Vías de administración.

En la mayoría de las administraciones intravenosas de fármacos citostáticos resulta seguro el empleo de catéteres colocados en un vaso periférico, lo que reduce el riesgo de extravasación incluso cuando se administran pequeños volúmenes. Para infusiones más largas (por encima de 30 minutos), los catéteres con fiador tienen menos posibilidades de desplazarse (Hohenhaus *et al.*, 2004; Morris y Dobson, 2002; Moore, 2007).

Cuando se requieren infusiones largas, ya sea porque el fármaco debe pasar lentamente o por la diuresis salina que acompaña a los productos nefrotóxicos como el cisplatino o la estreptomina, se recomiendan las bolsas de infusión. La administración de líquidos sin bomba de infusión, incluso cuando se monitoriza continuamente, puede no permitir una diuresis continua o provocar que la dosis necesaria no sea administrada de modo correcto. Cualquiera de estos dos factores puede condicionar el riesgo de toxicidad, de hecho una bomba de infusión calibrada permite ajustar la administración de la terapia farmacocitostática (Morris y Dobson, 2002; Hohenhaus *et al.*, 2004; Moore, 2007).

Al respecto, es necesario considerar que en los gatos y muchos perros de talla pequeña su integridad vascular puede verse comprometida por la administración de múltiples anestésicos (por ejemplo, cirugía, radioterapia) antes de recibir la terapia antineoplásica. Dado que el riesgo de reacciones por extravasación es elevado en estos animales, resulta interesante la colocación subcutánea de un implante para mantener un

acceso vascular con un bomba que permite la administración intravenosa de modo duradero, lo que reduce el estrés durante la sujeción para la colocación del catéter y la administración de la terapia de estos fármacos. Este implante se puede mantener mientras dure el tratamiento y retirarlo posteriormente; este se colocará quirúrgicamente, de un modo similar a un catéter tunelado, con un espacio en el tejido subcutáneo donde se coloca la bomba. Estos dispositivos utilizados en veterinaria están disponibles a partir de Norfolk Vet Products, Skokie, Illinois (Moore, 2007).

Se ha descrito la terapia farmacocitostática intramedular, transcutánea e intracavitaria (intratorácica, intrabdominal, intrapericárdica o intravesical). Los fármacos utilizados de esta forma deben tener, lógicamente, poca actividad irritante como el cisplatino y mitoxantrona. Por otra parte, la terapia intralesional se realiza mediante una suspensión del fármaco en un vehículo inocuo (se ha descrito el empleo de cisplatino o 5-fluorouracilo en aceite de sésamo estéril o en una matriz de colágeno bovino). En esta técnica, la mezcla debe ser inyectada dentro del tumor, lo que provoca una alta exposición de las células malignas. Esto origina unas concentraciones sistémicas mínimas, evitando los riesgos de toxicidad general, por lo que este tipo de terapia solo se usa en el tratamiento de tumores pequeños y que son anatómicamente accesibles (Ogilvie *et al.*, 2006; Lanore y Delprat, 2004).

8.1.3 DOSIFICACIÓN POR SUPERFICIE CORPORAL EN m²

Debido a la toxicidad hacia los tejidos normales, los fármacos utilizados en la terapia farmacocitostática presentan un índice terapéutico bajo, por consecuencia, una variación mínima sobre la dosis o por debajo de esta puede tener consecuencias que comprometan la salud y/o la vida del paciente (Gilson y Page, 2000; Álvarez, 2004).

La mayoría de las dosificaciones se calculan sobre la superficie del área corporal expresada en m², lo anterior es debido a que se tiene una mejor correlación con el parámetro metabólico basal, volumen sanguíneo, gasto cardiaco y farmacocinética del medicamento (Gilson y Page, 2000; Álvarez, 2004).

Al respecto, existen tablas que muestran la conversión de Kg a m² tal como se muestra en los cuadros 14 y 15, sin embargo, los valores específicos para cada paciente pueden calcularse mediante la siguiente fórmula sugerida por autores como Gilson y Page (2000), Lanore y Delprat (2004), Hernández y Ruiz (2006) :

$$\text{Superficie corporal (m}^2\text{)} = \frac{(\text{Peso en Kg})^{2/3} (k)}{10^2}$$

Donde k es igual a una constante ya establecida y cuyo valor es de 10.1 para perros y de 10.0 para gatos.

Cuadro 14. Conversión de peso corporal (Kg) a superficie corporal en m² en perros.

Kg m	² Kg m		² Kg m		²
1	0.101	32	1.018	63	1.56
2	0.160	33	1.029	64	1.57
3	0.210	34	1.060	65	1.59
4	0.255	35	1.081	66	1.6
5	0.295	36	1.101	67	1.62
6	0.333	37	1.121	68	1.64
7	0.370	38	1.142	69	1.65
8	0.404	39	1.162	70	1.67

Kg m	² Kg		m² Kg m		²
9	0.437	40	1.181	71	1.68
10	0.469	41	1.201	72	1.7
11	0.500	42	1.220	73	1.71
12	0.529	43	1.240	74	1.73
13	0.553	44	1.259	75	1.75
14	0.581	45	1.278	76	1.76
15	0.608	46	1.297	77	1.78
16	0.641	47	1.302	78	1.79
17	0.668	48	1.334	79	1.81
18	0.694	49	1.352	80	1.82
19	0.719	50	1.371	81	1.84
20	0.744	51	1.35	82	1.82
21	0.769	52	1.37	83	1.87
22	0.785	53	1.39	84	1.88
23	0.817	54	1.41	85	1.9
24	0.840	55	1.42	86	1.91
25	0.864	56	1.44	87	1.92
26	0.886	57	1.46	88	1.94
27	0.909	58	1.47	89	1.95
28	0.931	59	1.49	90	1.9
29	0.953	60	1.51	91	1.98
30	0.975	61	1.52		
31	0.997	62	1.54		

(Tomada de Lanore y Delprat, 2004; Chun *et al.*, 2007)

Cuadro 15. Conversión de peso corporal (Kg) a superficie corporal en m² en gatos.

Kg m	² Kg m		² Kg m		²
1.9	0.153	5.3	0.301	8.7	0.417
2	0.158	5.4	0.304	8.8	0.42
2.1	0.163	5.5	0.308	8.9	0.423
2.2	0.168	5.6	0.312	9	0.426
2.3	0.173	5.7	0.315	9.1	0.43
2.4	0.178	5.8	0.319	9.2	0.433
2.5	0.183	5.9	0.323	9.3	0.436
2.6	0.188	6	0.326	9.4	0.439
2.7	0.193	6.1	0.33	9.5	0.442
2.8	0.197	6.2	0.337	9.6	0.445
2.9	0.202	6.3	0.34	9.7	0.448
3	0.206	6.4	0.344	9.8	0.451
3.1	0.211	6.5	0.347	9.9	0.454
3.2	0.215	6.6	0.351	10	0.457
3.3	0.22	6.7	0.354	10.1	0.46
3.4	0.224	6.8	0.358	10.2	0.463
3.5	0.229	6.9	0.361	10.3	0.466
3.6	0.233	7	0.365	10.4	0.469
3.7	0.237	7.1	0.368	10.5	0.472
3.8	0.241	7.2	0.371	10.6	0.475
3.9	0.246	7.3	0.375	10.7	0.478
4	0.25	7.4	0.378	10.8	0.481
4.1	0.254	7.5	0.381	10.9	0.484
4.2	0.258	7.6	0.385	11	0.487
4.3	0.262	7.7	0.388	11.1	0.49
4.4	0.266	7.8	0.391	11.2	0.493
4.5	0.27	7.9	0.394	11.3	0.495
4.6	0.274	8	0.398	11.4	0.498
4.7	0.278	8.1	0.401	11.5	0.501
4.8	0.282	8.2	0.404	11.6	0.504
4.9	0.285	8.3	0.407	11.7	0.507

(Tomada de Lanore y Delprat, 2004; Chun *et al.*, 2007)

Kg m	² Kg m	² Kg m	² Kg m	² Kg m	² Kg m
5	0.289	8.4	0.407		
5.1	0.293	8.5	0.411		
5.2	0.297	8.6	0.414		

(Tomada de Lanore y Delprat, 2004; Chun, 2007).

8.1.4 FASES DEL TRATAMIENTO FARMACOCITOTÓXICO.

Por lo general, en la terapéutica donde son utilizados fármacos antineoplásicos, se describen cuatro diferentes fases según el resultado que se desee obtener. Esto no es aplicable cuando este tipo de fármacos son utilizados como adyuvantes de la cirugía en el tratamiento de tumores sólidos (Morris y Dobson, 2002; Hohenhaus, 2004; Lanore y Delprat, 2004; Moore, 2007).

- a) **Inducción.** El principal objetivo en esta etapa del tratamiento es reducir el tamaño del tumor a un nivel mínimo el cual, se encuentre por debajo de los límites de detección (remisión). Con frecuencia consiste en un curso intensivo de tratamiento administrado en un período de tiempo definido. Una remisión clínica no es sinónimo de cura y a menos que el tratamiento continúe se producirá una rápida expansión de la masa tumoral residual provocando recurrencia o recaída de la enfermedad.
- b) **Consolidación.** Se emplea al final de la inducción, con agentes citotóxicos no relacionados efectivos en la reducción adicional de la proporción de células cancerosas sobrevivientes.
- c) **Mantenimiento.** En los casos en los que se puede alcanzar la remisión por medio de un tratamiento de inducción, se puede adoptar un régimen terapéutico menos intensivo para mantener esa remisión.
- d) **Tratamiento de rescate.** Algunas neoplasias no responden al tratamiento inicial; en otros, la respuesta inicial parece ser buena pero el tumor persiste a pesar del tratamiento (por lo general como resultado del desarrollo de resistencia al fármaco). El objetivo del tratamiento de rescate es establecer una nueva remisión del tumor y en general consiste

en un tratamiento más agresivo, de preferencia con agentes a los cuales el tumor no ha sido expuesto.

Al respecto, el éxito de la terapia farmacológica contra el cáncer mantiene una relación directa con la selección del fármaco, dosis y momentos oportunos del tratamiento. Así mismo es importante recordar que la respuesta a este tipo de fármacos es inversamente proporcional a la cantidad de tumor presente, esto quiere decir que a menor cantidad de fármaco que se utilice, mejor será la respuesta antitumoral (Ogilvie y Moore, 2008).

8.1.5 DESCRIPCIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS

Se han identificado muchos agentes farmacológicamente diferentes con actividad anticancerígena y que para su estudio se dividen en grupos, según la base de su estructura química, mecanismo de acción, actividad antitumoral y toxicidad (Hernández y Ruiz, 2006).

A continuación se presenta la clasificación de dichos fármacos, mencionando en cada caso ejemplos:

- a) Agentes alquilantes: Ciclofosfamida, Clorambucilo, Melfalán, Mecloretamina, Procarbacin, Dacarbacin, Lomustina, Carmustina e Ifosfamida.
- b) Alcaloides antimicrotúbulos o con unión a la tubulina: Vincristina, Vinblastina, Etoposido, Paclitaxel.
- c) Fármacos que interactúan con la topoisomerasa. Epirubicina, Mitoxantrona
- d) Análogos del platino. Cisplatino y Carboplatino
- e) Antimetabolitos. Metotrexato, 5-Fluorouracilo, Citarabina, Gemcitadina, Hidroxiurea.
- f) Antibióticos antitumorales. Bleomicina, Plicamicina, Doxorubicina, Dactinomicina, Mitoxantrona.
- g) Enzimas: Asparaginasa.
- h) Hormonas: Prednisona.

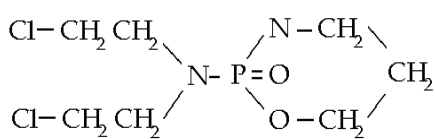
Una vez que se conoce la clasificación de este tipo de fármacos, a continuación se hace la descripción detallada de los citostáticos más utilizados en la clínica de perros y gatos, siguiendo el esquema propuesto por Ruiz y Hernández (2005), en el que a cada fármaco se le estudia en base a once puntos, que son: su nombre genérico, origen y química, acción farmacológica, farmacocinética, farmacodinamia, posología, usos terapéuticos, reacciones adversas, contraindicaciones, interacciones farmacológicas y forma farmacéutica.

Lo anterior ha sido considerado así, como una herramienta de consulta en la terapéutica de las enfermedades neoplásicas. De esta forma, se procede a realizar dicha descripción en el orden en que fueron clasificados los fármacos antineoplásicos.

8.1.5.1 AGENTES ALQUILANTES

CICLOFOSFAMIDA

1. Nombre genérico: Ciclofosfamida.



2. Origen y química : es un polvo cristalino blanco con la fórmula molecular $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{P}\cdot\text{H}_2\text{O}$ y un peso molecular de 279.1. El nombre químico es 2-[bis (2-chloroethyl) amino] tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorine 2-oxide monohydrate. Es soluble en agua, solución salina o etanol.

3. Acción farmacológica: antineoplásico y agente inmunosupresor.

4. Farmacocinética: *absorción.*- se administra vía IV, PO, de donde se difunde a sangre y se activa por oxidación con el citocromo P450, ya que es un profármaco que se activa hasta formar agentes alquilantes que son los responsables de su acción farmacológica. La mostaza fosforamida y la acroleína, son los puntos finales de la vía metabólica y son los metabolitos que tienen actividad antitumoral, aunque también son los responsables de la toxicidad vesical. *Distribución.*- rápidamente en todos los tejidos, incluso cerebro y pasa a leche. *Biotransformación.*- en hígado, uno de sus metabolitos, la aldofosfamida dentro de la célula puede ser convertida como ya se mencionó en mostaza de fosforamida y acroleína. *Excreción.*- es por vía renal, en especial dentro de las primeras 24 horas de tratamiento.

5. Farmacodinamia: Disminuye las respuestas de células B y T, así mismo suprime la función de macrófagos y la inflamación. El uso a corto plazo (una semana) no afecta la respuesta humoral inmune mediada por células.

6. Posología: en el perro como inmunosupresor en los casos en que corticoesteroides y glucocorticoides son ineficaces en el tratamiento de:

- a) Trombocitopenia inmunomediada: dosis inicial 50 mg/m^2 c/24 h PO durante 3 – 4 días/semana. Se pueden administrar dosis IV iniciales.
- b) Anemia hemolítica inmunomediada: 2.2 mg/Kg/día PO durante 4 días consecutivos de cada semana. Suspender en cuanto el hematocrito incrementa en forma significativa.
- c) Polimiositis: 1 mg/Kg/día PO durante 4 días, luego suspender 3 días. Reducir la dosis de prednisona concurrente hasta 1 mg/Kg/día .

Perros: para enfermedades neoplásicas susceptibles.

- a) 50 mg/m^2 PO o IV 4 días/semana
- b) 200 mg/m^2 IV por semana
- c) Mieloma múltiple en pacientes refractarios al melfalán: 1 mg/Kg PO 1 vez por día
- d) Macroglobulinemia en pacientes refractarios al clorambucilo: 1 mg/Kg PO 1 vez por día

Gatos: para enfermedades neoplásicas susceptibles

- a) Carcinoma mamario avanzado: doxorubicina 30 mg/m^2 IV cada 3 semanas hasta 4 – 8 tratamientos. Ciclofosfamida: 100 mg/m^2 Po 1 vez por día, en los días 3, 4, 5 y 6 luego de la doxorubicina.

Como inmunosupresor: Administrar 2.5 mg/Kg PO durante 4 días consecutivos de cada semana durante 3 semanas. Como alternativa 7 mg/Kg IV se puede administrar 1 vez por semana.

7. Usos terapéuticos: en el tratamiento de linfoma, leucemia, hemangiosarcoma, fibrosarcoma, carcinoma de glándula mamaria, mastocitoma, tumor venéreo transmisible, carcinoma de vejiga, sarcoma de células sinoviales, carcinoma tiroideo, macroglobulinemia, mieloma múltiple, enfermedades autoinmunes que no respondan a otros agentes inmunosupresores, incluyendo enfermedades autoinmunes de piel, artritis inmunomediada, enteritis linfocítica plasmocítica, anemia autoinmune, trombocitopenia

y polimiositis. Se recomienda administrar el fármaco en la mañana, promover el consumo de agua ayudando la diuresis con furosemida y otro diurético similar.

8. Reacciones adversas: clínicamente se ha demostrado que causa mielosupresión, ocasionando leucopenia, trombocitopenia, neutropenia y anemia. También puede producir anorexia, salivación, diarrea, fiebre, irritación de garganta, fatiga, debilidad, sangrado anormal, pérdida de peso, anemia hemolítica, cistitis hemorrágica, micción frecuente, fibrosis vesical, carcinoma de células transicionales, inflamación gastrointestinal, vómito, depresión e infertilidad. En raras ocasiones cefalea, mareo, oscurecimiento de la piel. La cistitis hemorrágica necrosante estéril es asociada con su administración crónica (más de dos meses de terapia); esto provoca hematuria. Ocasionalmente los perros de pelo largo presentan alopecia (razas de pelo en crecimiento continuo como: poodle y viejo pastor inglés). Posible nefrotoxicidad. La utilización segura de la ciclofosfamida durante la gestación es incierta, ya que tiene potencial embriotóxico y teratógeno.

9. Contraindicaciones: no debe usarse por más de 4 o 5 meses, ni tampoco en pacientes con problemas hepáticos o renales severos, así también en pacientes anémicos, en estos casos se recomienda modificar el intervalo de administración o cambiar el fármaco por otro agente alquilante, siempre y cuando no sea hipersensible.

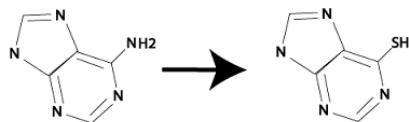
10. Interacciones: los barbitúricos pueden incrementar el metabolismo hepático de la ciclofosfamida y por lo tanto su toxicidad. Por otra parte, el alopurinol e hidroclorotiazida pueden exacerbar la mielotoxicidad. La ciclofosfamida inhibe el metabolismo de la succinilcolina, llevando potencialmente a un prolongado bloqueo neuromuscular y cuando se medica conjuntamente con doxorubicina se incrementa la cardiotoxicidad. Crea antagonismo con cloranfenicol y corticoesteroides. Puede elevar los niveles de ácido úrico; es compatible con cisplatino, fluorouracilo y furosemida. La acetilcisteína reduce la intensidad de la cistitis.

Forma farmacéutica: Cryofaxol®, Criopharma®, Cytoxan®, Ledoxina® (Chabner, 2003; Kitchell, 2002; Hohenhaus *et al.*, 2004; PLM, 2005a; PLM, 2007a).

CLORAMBUCILO

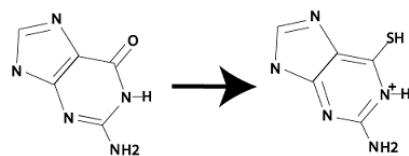
1. Nombre genérico: Clorambucilo

2. Origen y química: agente antineoplásico derivado de la mostaza nitrogenada, se presenta como un polvo blanquecino ligeramente granuloso, además de que es poco soluble en agua.



Adenine (A)

6-MP



Guanine (G)

6-TG

3. Acción farmacológica: inmunosupresor y citostático.

4. Farmacocinética: *absorción.*- por vía oral se presenta con rapidez y casi en forma completa.

Distribución.- Después de una hora de la administración oral se presentan los niveles máximos, ya que tiene una buena absorción gastrointestinal. Presenta elevada afinidad por las proteínas plasmáticas. Si bien se desconoce si atraviesa la barrera hematoencefálica, se describen efectos colaterales neurológicos. Por otro

lado, en diversos estudios se describe que este fármaco puede traspasar la barrera placentaria, sin embargo no se ha hecho referencia a su eliminación por leche. *Biotransformación.*- Experimenta metabolismo extenso en el hígado, primariamente hacia ácido fenilacético mostaza, que es una molécula activa. *Excreción.*- Este ácido junto con otros metabolitos son excretados en la orina.

5. Farmacodinamia: se ha descrito que este fármaco tiene capacidad para reaccionar con el DNA, específicamente con las bases de guanina y citosina, sustituyendo a los átomos de hidrógeno por radicales alquilo. Lo anterior induce la ruptura de los filamentos de DNA.

6. Posología: en general se prescribe como parte de los protocolos antineoplásicos para linfoma, tanto en perros como en gatos, donde la dosis sugerida es de 2 – 8 mg/m² PO cada 48 h; o bien de 14 mg/m² PO distribuidos en 4 días cada 3 semanas. En este sentido, el Clorambucilo se ha propuesto como parte de la terapéutica de las siguientes enfermedades:

Caninos:

Enfermedad linfoproliferativa: macroglobulinemia 2 – 4 mg/m² PO cada 24 – 48 h.

Complejo pénfigo:

- a) Prednisona: 2 – 4 mg/kg PO dividido cada 12 h con clorambucilo 0.2 mg/kg cada 24 – 48 h
- b) Empleado en combinación con corticosteroides. Clorambucilo 0.1 – 0.2 mg/kg una vez por día inicialmente hasta lograr una mejoría marcada de la manifestaciones clínicas (hasta del 75 %), no obstante pueden necesitarse de 4 – 8 semanas. Después se inicia la dosis en días alternos y se mantiene durante varias semanas. Si no hay exacerbación de las reacciones adversas, se puede reducir de forma alternativa el clorambucilo y los corticosteroides hasta alcanzar la dosis más baja posible, que elimine los signos de la enfermedad.

Felinos:

- a) Como segunda elección en la terapia de la enfermedad intestinal inflamatoria (EII) (los glucocorticoides son la primera) o para EII refractaria o grave, donde la dosis sugerida para gatos mayores a 4 Kg es de 2 mg en dosis total cada 48 h, PO durante 2 – 4 semanas, a partir de la cual se reduce en forma gradual hasta alcanzar la dosis más baja efectiva (2 mg/gato 72 – 96 horas). Por el contrario, en gatos menores a 4 Kg se recomienda utilizar 2 mg igualmente en dosis total cada 72 h.
- b) Tratamiento del complejo pénfigo: prednisona 2 – 4 mg/Kg PO dividido cada 12 h con clorambucilo en dosis de 0.2 mg/Kg cada 24 – 48 h.
- c) Para tratamiento adyuvante de la peritonitis infecciosa felina: prednisona o prednisolona a razón de 4 mg/Kg PO una vez por día combinado con 20 mg/m² cada 2 - 3 semanas de clorambucilo.
- d) Leucemia linfocítica crónica: clorambucilo 2 mg/m² PO al día o 20 mg/m² por semana.
- e) Leucemia linfocítica: clorambucilo 6 mg/m² (menos de 2 mg / 5.3 Kg) al día PO en combinación con prednisona 5 mg/gato/día. También se administra suplemento de cobalamina (1 ml IV o IM / 2 – 3 semanas), además de la administración conjunta de folato y/o complejo B.
- f) Pénfigo foláceo felino o complejo granuloma eosinofílico felino grave: al igual que las anteriores se prescribe en combinación con glucocorticoides en dosis de 0.1 – 0.2 mg/Kg una vez por día, inicialmente hasta alcanzar una marcada mejoría (o del 75%) de las manifestaciones clínicas, donde al igual

que los perros pueden necesitarse de 4 – 8 semanas de tratamiento. Luego se inicia la dosis en días alternos y se mantiene durante varias semanas, siempre y cuando no exista aumento en la presentación de reacciones adversas. La mayoría de los gatos finalmente se puede mantener solo con corticoterapia en días alternos.

- g) Para prurito idiopático resistente a otras medidas: 0.2 mg / Kg / 24 – 48 h PO, donde será necesario supervisar el comportamiento clínico del paciente durante el tratamiento.

7. Usos terapéuticos: linfomas y mielomas múltiples en el perro y el gato, leucemias linfoides crónicas, mieloma múltiple, policitemia, macroglobulinemia y adenocarcinoma ovárico. Así mismo, puede ser beneficioso como terapia adyuvante de algunas enfermedades inmunomediadas (glomerulonefritis, enfermedad intestinal inflamatoria, artritis no erosiva o dermatosis inmunomediadas). Ha dado resultados positivos como tratamiento rutinario del pénfigo foliáceo felino y complejo granuloma eosinofílico felino grave.

8. Reacciones adversas: mielosupresión, manifestada por anemia, leucopenia, trombocitopenia y toxicidad gastrointestinal. A mayor dosis es más probable la promoción de toxicidad, aunque de manera general las reacciones adversas comienzan a ocurrir dentro de los 7 – 14 días de iniciado el tratamiento. La recuperación por lo regular demanda 7 – 14 días. La depresión medular pronunciada demanda meses o incluso años para recuperarse. La alopecia y el crecimiento retardado de pelo fueron observados en perros. Por otro lado, el caniche y el kerry blue terrier tienden a afectarse en mayor medida que otras razas.

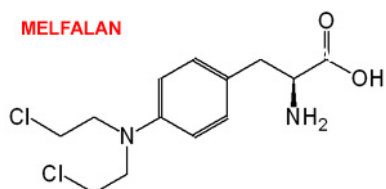
9. Contraindicaciones: pacientes hipersensibles al fármaco o que han desarrollado taquifilaxia (resistencia) demostrada a sus efectos. Debe ser utilizado con precaución en pacientes afectados por depresión medular, osteomielitis o en aquellos que sean susceptibles a estos problemas. Se debe evitar su uso durante la gestación.

10. Interacciones: el uso concurrente con otras drogas que también son mielosupresoras, incluyendo muchos de los antineoplásicos y otros agentes mielodepresores como el cloranfenicol, flucitosina, anfotericina B o colchicina. Así mismo, la administración con otros fármacos inmunodepresores como la azatioprina, ciclofosfamida y corticosteroides, debe hacerse con precaución por el riesgo de incrementar los efectos adversos del Clorambucilo.

11. Forma farmacéutica: Leukeran ®, Cloramínophene ®, Linfolysin ® (Lanore y Delprat, 2004; Plumb, 2006; PLM, 2007a).

MELFALÁN

1. Nombre genérico: Melfalán



2. Origen y química: derivado de la mostaza nitrogenada, posteriormente se sintetizó como un derivado fenilalanina de la clormetina. Es un fármaco que pertenece a la familia de los fármacos alquilantes.

3. Acción farmacológica: antineoplásico alquilante.

Estos fármacos atacan al DNA de las células tumorales impidiendo que se reproduzcan. Desafortunadamente, también atacan otras células del cuerpo, por lo que suelen ser bastante tóxicos. Se utiliza en el tratamiento de mielomas, cáncer de ovario y cáncer de los testículos.

4. Farmacocinética: disponible en formulaciones oral e inyectable, aunque la mayor parte de los veterinarios lo utilizan en forma oral. *Absorción.*- la absorción oral es irregular y a menudo incompleta. *Distribución.*- se distribuye en toda el agua corporal, pero se desconoce si atraviesa la placenta, barrera hematoencefálica o ingresa en la leche. Variando su biodisponibilidad entre el 32 y 100%. Parece que la captación celular está ligada a un proceso activo, mediante el sistema transportador de aminoácidos neutros. Presenta una extensa unión a la albúmina sérica y parece que su semivida plasmática es de 1.5 horas. *Biotransformación.*- el fármaco no se metaboliza en hígado. *Excreción.*- se elimina principalmente mediante hidrólisis en el plasma.

5. Farmacodinamia: interfiere en la transcripción del RNA y replicación del DNA, con lo cual se disrumpe la función de los ácidos nucleicos. Como es bifuncional, afecta a las células en división y reposo. No requiere la activación hepática (a diferencia de la ciclofosfamida). Al quedar interrumpida la función de los ácidos nucleicos, se detiene la síntesis de proteínas y la célula tumoral muere. Sin embargo, no discrimina entre las células normales y las cancerosas por lo que también tiene propiedades citotóxicas, mutagénicas y carcinogénicas.

6. Posología: caninos para el tratamiento adyuvante de.-

- a) Carcinoma ovárico, mieloma múltiple, neoplasias linforreticulares, osteosarcoma y neoplasias mamarias o

pulmonares 2 – 4 mg/m² PO/48 h (día por medio); 1.5 mg/m² PO/24 h (una vez por día) durante 7 – 10 días.

- b) Mieloma múltiple en combinación con prednisona 2 mg/m²/día durante 7 – 10 días, luego 2 – 4 mg/m² PO día por medio. Como alternativa, administrar 6 – 8 mg/m² PO durante 4 – 5 días, repetir cada 21 días. 0.05 – 0.1 mg/Kg/día PO hasta la remisión, luego día por medio.
- c) Adenocarcinoma de glándulas apócrinas del saco anal 2 mg/m² PO 1 vez por día durante 1 semana, luego día por medio.

Felinos en el tratamiento de:

- a) Leucemia linfocítica crónica 2 mg/m² PO día por medio con o sin prednisona 20 mg/m² día por medio.

7. Usos terapéuticos: indicado en el tratamiento de neoplasias linforreticulares, osteosarcomas, tumores mamarios y pulmonares, adenocarcinoma ovárico. Cuando se combina con la prednisolona, se considera el fármaco de elección para el tratamiento del mieloma múltiple.

8. Reacciones adversas: náusea, vómito, leucopenia y trombocitopenia. Se deberá monitorear con frecuencia el conteo sanguíneo. También se ha reportado fibrosis e infiltración pulmonar, depresión de médula ósea (anemia, trombocitopenia, leucopenia). Se ha demostrado que los perros de razas pequeñas son más sensibles a este fármaco si se utiliza la superficie corporal para dosificar, pudiendo desarrollar una toxicidad de médula ósea y mielosupresión a dosis de 7.5, 10, 11.25, 12.5 y 20 mg/m² de la superficie corporal neutropenia menor a 1500/mm³; y/o trombocitopenia, menor a 80,000/mm³. Teratógeno, se recomienda usarlo sólo cuando los beneficios para la madre superan a los riesgos para la progenie. Puede suprimir la función gonadal. Si bien se desconoce si ingresa en la leche, los neonatos lactantes deberán recibir un sustituto lácteo cuando la perra y gata está siendo medicada con éste.

9. Contraindicaciones: anemia, depresión de médula ósea, infección presente, deterioro de la función renal, infiltración de células tumorales en médula ósea, sensibilidad al fármaco o pacientes que ya recibieron terapias antineoplásicas con citostáticos o radioterapia.

10. Interacciones: se debe tener cautela extrema cuando su empleo es concurrente con otros fármacos que también son mielosupresores, incluyendo muchos de los otros antineoplásicos y otros mielosupresores (por ej., cloranfenicol, flucitosina, anfotericina

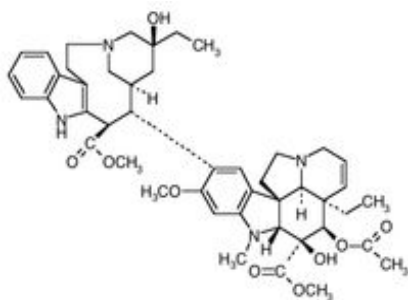
B o colchicina), la mielosupresión puede ser aditiva. El uso en conjunto de melfalán con otros inmunosupresores (por ej., azatioprina, ciclofosfamida, corticosteroides) puede incrementar el riesgo de infección. La combinación del melfalán con ciclosporina y carmustina ha resultado en nefrotoxicidad. El uso con el ácido nalidíxico puede causar enterocolitis necrótica hemorrágica grave. La administración de alimentos y cimetidina puede reducir la absorción.

11. Forma farmacéutica: Alkeran® (Kitchell, 2002; Chabner *et al.*, 2003; Ocampo *et al.*, 2004; Chu y Sartorlli, 2005; PLM, 2005a; Plumb, 2006).

8.1.5.2 ALCALOIDES ANTIMICROTÚBULOS O CON UNIÓN A LA TUBULINA.

VINCRISTINA

1. Nombre genérico: sulfato de Vincristina



2. Origen y química: proviene de la planta Vincapervinca (*Vinca rosea*), el fraccionamiento de extractos dio origen a cuatro alcaloides diméricos activos: vinplastina, vincristina, vinleurosina, vinrosidina siendo los cuatro compuestos diméricos asimétricos.

3. Acción farmacológica: antineoplásico

4. Farmacocinética: *Absorción.*- este compuesto desaparece de manera rápida de la circulación sanguínea cuando su administración es PO, por lo tanto no se recomienda usar esta vía. La principal vía de administración es IV; después de su aplicación la distribución es rápida y amplia. *Distribución.*- cuando se distribuye en los tejidos, presenta una unión estrecha pero reversible. La cantidad de este fármaco que atraviesa la barrera hematoencefálica es mínima y no se detecta el fármaco en LCR. Se distribuye rápidamente en bilis. *Biotransformación.*- el metabolismo más amplio probablemente se produce en el hígado, aunque se desconoce el mecanismo exacto. *Excreción.*- la principal vía de eliminación son las heces, a través de la excreción biliar. Alrededor del 30% de la dosis se excreta en las heces a las 24 horas, el 60% también en heces a las 72 horas, y el 10% en la orina a las 24 horas.

5. Farmacodinamia: es transportada al interior de la célula por un mecanismo de transporte activo. Los alcaloides de este producto son agentes específicos del ciclo celular bloqueando la mitosis deteniendo la metafase, se unen a la tubulina produciendo disolución de los microtúbulos celulares que son responsables de mantener la integridad estructural de la célula, transportar solutos y neurotransmisores para formar los arcos mitóticos; se forman cristales muy regulares que contienen un mol de vinblastina ligada por un mol de tubulina.

6. Posología: caninos

- a) Para el tratamiento de enfermedades neoplásicas en general $0.5-0.75 \text{ mg/m}^2$ IV cada 7 – 14 días
- b) Tumor Venéreo Transmisible: 0.025 mg/Kg (dosis máxima 1 mg) IV una vez por semana. En líneas generales se requieren 3 – 6 semanas de terapia. Por lo usual la regresión tumoral es notada dentro de las dos semanas del tratamiento inicial. O bien pueden utilizarse 0.5 mg/m^2 (dosis máxima de 1 mg) IV cada 7 días hasta que no haya evidencia de enfermedad. En líneas generales se requieren 4 – 6 semanas de terapia.

Felinos:

- a) Linfoma felino se requiere un recuento neutrofilico mayor a $4500 \text{ células}/\mu\text{l}$. Los gatos deben estar hidratados antes del tratamiento y la fluidoterapia debe continuarse durante 24 – 36 h. En el día 1 administrar vincristina 0.5 mg/m^2 IV y ciclofosfamida 250 mg/m^2 IV o PO. Estas medicaciones deben ser infundidas con lentitud. Si no hay reacciones adversas y el recuento neutrofilico es mayor a 4500, puede repetirse el día 21. En el día 42 premedicar con difenhidramina (2.2 mg/Kg SC) y administrar doxorubicina 1 mg/Kg IV durante 20 minutos en el puerto de inyección de una línea de goteo IV. Este régimen es repetido hasta un total de 6 ciclos. Si el gato está en remisión completa al final de los 6 ciclos, considerar el cese de la terapia.

7. Usos terapéuticos: sarcomas y carcinomas en general, por ejemplo: linfomas, leucemia linfocítica, tumor venéreo transmisible (TVT), trombocitopenia inmune, tumores de células cebadas en perros y gatos.

8. Reacciones adversas: es primordialmente neurotóxica pudiendo causar parestesias, pérdida de reflejos tendinosos, dolor neurítico, debilidad muscular, ronquera, cefalea, apoptosis, diploidia, depresión de la médula ósea, trombocitopenia, anemia, poliuria, disuria, fiebre, hiponatremia, convulsiones crónicas, debilidad muscular, ataxia,

temblores, vómitos, catalepsia, puede presentarse alopecia por lesión de las células epiteliales de los folículos pilosos, edemas, defectos en la propiocepción, hiporeflexia, constipación e íleon paralítico. Este efecto se manifiesta con mayor frecuencia en gatos, en forma de anorexia. También en el gato se puede observar un comportamiento agresivo por toxicosis neurológica, neutropenia significativa, anorexia, náusea, neuropatía sensorial y motora, debilidad motora grave generalizada. Es menos depresora de medula ósea que la vinblastina y causa una leucopenia leve. Puede elevar las enzimas séricas hepáticas, secreción inapropiada de ADH, dolor mandibular, estomatitis y convulsiones. Se cree que posee ciertas propiedades teratógenas y embriotóxicas. También puede provocar aspermia en machos.

9. Contraindicaciones: se debe de utilizar con cuidado en pacientes con enfermedad hepática (se debe reducir la dosis), leucopenia, infecciones bacterianas o enfermedades neuromusculares preexistentes, puede provocar toxicidad en pacientes con ictericia obstructiva. Durante la gestación.

10. Interacciones: la asparraginasasa puede aumentar la neurotoxicidad, esto se puede reducir si es administrada después de la vincristina. Las combinaciones con doxorubicina y ciclofosfamida se utilizan para el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos. Los niveles séricos de la digoxina y sus efectos pueden ser disminuidos por la vincristina, es necesario monitorear los niveles de digoxina. Los calcio-antagonistas pueden incrementar la cantidad de vincristina intracelular por inhibición de la permeabilidad en la célula.

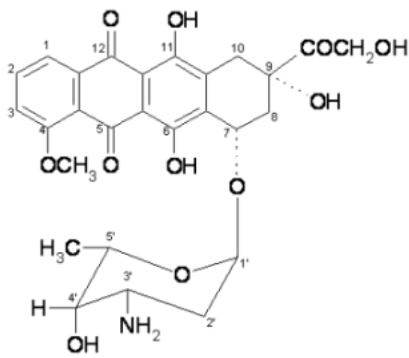
11. Forma comercial: Citomid RU®, Oncovin®, Vintec® (Chabner *et al.*, 2003; Kitchell, 2002; Ocampo *et al.*, 2004; PLM, 2005a; Sumano y Ocampo, 2006).

8.1.5.3 FÁRMACOS QUE ACTÚAN CON LA TOPOISOMERASA

DOXORRUBICINA

1. Nombre genérico: Doxorubicina clorhidrato, Adrinamicina, Hidroxildaunorrubicina clorhidrato, NSC-123127, Hidroxidaunomicina clorhidrato o ADR.

2. Origen y química: es obtenida a partir del *Streptomyces peucetius* variedad *caesius*. Se presenta como un polvo rojo/naranja, liofilizado, soluble libremente en agua, escasamente soluble en solución salina y levemente soluble en alcohol. El polvo se presenta como solución inyectable que también contiene lactosa y metilparabeno para



facilitar la disolución. Después de la reconstitución, la solución tiene un pH de 3.8 – 6.5. La solución comercial tiene un pH aproximado de 3

3. Acción farmacológica: antibiótico antineoplásico glucósido antraciclina.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- su administración es IV. *Distribución.*- sus concentraciones sanguíneas máximas disminuyen hasta un 50% en los primeros 30 minutos después de la inyección, pero estas se mantienen hasta por 20 horas. *Biotransformación.*- se metaboliza en hígado mediante reducción e hidrólisis. *Excreción.*- la mayor parte del fármaco y sus metabolitos se excretan en la orina. Algunos metabolitos poseen la actividad antitumoral. La vía de excreción biliar incluye la recirculación enterohepática de fracciones citotóxicas. En pacientes con elevaciones importantes de las bilirrubinas séricas la dosis inicial debe reducirse.

5. Farmacodinamia: se intercala en el DNA, impidiendo su replicación, alterando así la producción de proteínas por la interferencia en transcripción del RNA. Con ello se producen radicales hidroxilos libres que dañan el DNA, así como los lípidos de la membrana celular. También causa un aumento en la actividad de la topoisomerasa II provocando una gran cantidad de rupturas de los filamentos cromosómicos. En general, como interactúa con membranas celulares alterando sus funciones, tiene un importante efecto cardiotóxico. Actúa en la fase S del ciclo celular, aunque en concentraciones bajas la muerte celular puede ocurrir en la fase G2.

6.- Posología: perros en el tratamiento de neoplasias susceptibles

- a) 30 mg/m² IV cada 21 días o 10 mg/m² IV cada 7 días. Dosis acumulativa máxima 240 mg/m². Pretratar con antihistamínico.
- b) Insulinomas (solo investigación): 30 mg/m² IV cada 2 – 3 semanas; el uso con estreptozocina amerita la investigación adicional.

Felinos en el tratamiento de:

- a) Linfoma, carcinoma, sarcoma, mieloma y leucemias 20 – 30 mg/m² cada 3 – 4 semanas

7. Usos terapéuticos: tratamiento de adenocarcinoma mamario, osteosarcoma, fibrosarcoma post – vacunal en gatos, linfoma canino, linfoma felino, sarcoma de tejidos blandos en perros. Es útil en enfermedades hematológicas malignas como

leucemia aguda, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y los linfomas difusos diferentes del de Hodgkin.

8. Reacciones adversas: alopecia, prurito, eritema, ocasionalmente colapso agudo, gastroenteritis, diarrea, estomatitis, inmunosupresión (leucopenia 17%), vómitos y náuseas (15%), disminución de peso, anafilaxis (en especial en perros), anorexia (20%), hiperbilirrubinemia (ya que se elimina por bilis), insuficiencia renal en altas dosis (en gatos), hiperazotemia prerrenal, cardiotoxicidad, miocarditis y pericarditis aguda, lo que altera el ritmo (arritmia supraventricular, bloqueo y taquicardia ventricular), aunque en casos aislados también se ha reportado Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC), derrame pericárdico o cardiomiopatía acumulativa, que lleva a una ICC (240mg / m²). Las razas predispuestas en los perros son: dobermann pinscher, bóxer, rottweiler y gran danés. Por otra parte, en los gatos de forma particular se ha observado: alopecia, hiperpigmentación, anorexia, pérdida de peso, vómito, diarrea esporádica, cardiomiopatía con vacuolización, miocitólisis y falla renal.

9. Contraindicaciones: las reacciones de hipersensibilidad observadas se producen normalmente en perros, no así en gatos, es por ello que está indicada la premedicación con clorfenamina en dosis de 2 mg / Kg por vía SC administrada 30 minutos antes de la doxorubicina. Debido a su toxicidad está contraindicado en pacientes cardiopatas, o bien con insuficiencia hepática y/o renal.

10. Interacciones: potencialización con ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y cisplatino. Sin embargo, el ketoconazol lo inhibe. Se ha reportado que se aumenta la toxicidad con la administración conjunta de Adriamicina, Etopóxido, Actinomicina – D, Mitomicina, Melfalán y Bleomicina, sin comprobarse la existencia de un sinergismo verdadero. También se ha mencionado que es incompatible con Aminofilina, Cefalotina, Dexametasona, Sodio, Potasio, Diazepam, Fluorouracilo, Furosemida, Heparina, Hidrocortisona y Succinato de sodio.

11. Forma farmacéutica: Adriblastina RD ®, Caelyx ®, Doxolem RU ®, Doxotec ® (Chabner, 2003; Kitchell, 2002; Ocampo *et al.*, 2004; Hohenhaus *et al.*, 2004; PLM, 2005a; Sumano y Ocampo, 2006).

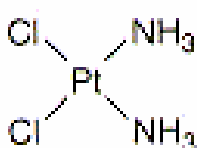
8.1.5.4 ANÁLOGOS DEL PLATINO

CISPLATINO

1. Nombre genérico: Cisplatino.

2. Origen y química: el nombre químico es *cis*-diaminodicloroplatino (II).

3. Acción farmacológica: antineoplásico con actividad citotóxica independiente de la fase activa del ciclo celular.



4. Farmacocinética: dada la importante nefrotoxicidad, los pacientes deben ser sometidos a diuresis forzada.

En los perros se administrará solución salina al 0.9% IV a una velocidad 6 veces superior a la de mantenimiento (18.3 mg/kg/hora) durante cuatro horas antes y dos horas después de

la administración del cisplatino. Otros protocolos de diuresis son la infusión de manitol o de suero salino hipertónico con furosemida o sin ella para aumentar la diuresis, junto a un antiemético. *Absorción.*- la aclaramiento plasmático es bifásica, con semividas de 25-49 minutos y 58-73 horas para las fracciones inicial y terminal, respectivamente. *Distribución.*- el cisplatino no se une a las proteínas plasmáticas, pero el compuesto activo se une a proteínas en un 90%. *Biotransformación.*- los complejos albúmina-platino no experimentan una disociación significativa y se eliminan lentamente, con una semivida mínima de 5 días. Las concentraciones de platino en los hematíes alcanzan un nivel máximo a los 90-150 minutos y tienen una semivida terminal de 36-47 días. Las concentraciones de platino son más altas en hígado, próstata, riñón, ovarios, útero y algo más bajas en vejiga, músculo, testículo, páncreas y bazo. Los niveles más bajos se encuentran en intestino, suprarrenales, corazón, pulmón y cerebro. *Excreción.*- alrededor del 10-40% del platino administrado se excreta en la orina a las 24 horas y una media del 35-51% del total se excreta a los 5 días.

5. Farmacodinamia: el cisplatino es un complejo inorgánico formado por un átomo de platino rodeado por átomos de cloro y amoníaco en configuración *cis*. En el plasma, que es un medio rico en cloruro, el complejo cisplatino es desionizado. En el interior de la célula, la concentración de cloruro es baja y el agua desplaza a los iones cloro para formar un complejo de platino de carga positiva altamente reactivo. El platino forma enlaces covalentes en el ADN, atacando especialmente el nitrógeno en posición N7 de la

guanina. Esto provoca enlaces cruzados en el interior de las hebras de ADN, con aproximaciones que provocan el fracaso de la replicación del ADN y de la síntesis de proteínas. La resistencia de este fármaco esta mediada por diversos factores, como la disminución de la acumulación intracelular, el aumento de la síntesis de glutatión, el aumento de la reparación del ADN y el aumento de la tolerancia de las lesiones de aproximaciones del DNA. Existe también una bomba de transporte extracelular activo para los complejos glutatión-platino.

6. Posología: caninos para el tratamiento de carcinomas y sarcomas $60 - 70 \text{ mg/m}^2$ IV durante 20 minutos después de una diuresis salina de 4 horas (SSF normal a razón de 18.3 ml/Kg/h) después de infundir cisplatino, continuar la diuresis salina durante otras 2 horas. Pretratar con antieméticos. O bien, $60 - 70 \text{ mg/m}^2$ goteo IV cada 3 - 5 semanas. Realizar diuresis salina antes y después del tratamiento.

Con respecto a la administración intracavitaria para el control paliativo de las efusiones pulmonares neoplásicas, se debe administrar SSF normal IV 10 ml/Kg/h durante 4 horas antes del tratamiento. Dosificar el cisplatino a razón de 50 mg/m^2 (diluido en salino normal hasta un volumen total de 250 ml/m^2). Calentar la solución a temperatura corporal; colocar un catéter sobre la aguja calibre 16 dentro del espacio pleural utilizando una técnica estéril. Extraer todo el líquido pleural que sea posible y luego infundir lentamente la infusión de cisplatino a través del mismo catéter. Al finalizar, retirar el catéter. Puede repetirse cada 4 - 3 semanas según se necesite para controlar la efusión. Si resuelve por completo, suspender la terapia después de la cuarta aplicación. Reinstituír si recurre la efusión.

7. Usos terapéuticos: se utiliza casi exclusivamente en perros ya que está contraindicado en gatos. Se ha demostrado su utilidad en algunas enfermedades neoplásicas, como el carcinoma epidermoide; el carcinoma de células transicionales, carcinomas de ovario, carcinomas mediastínicos, osteosarcomas, adenocarcinomas pleurales, carcinomas nasales, melanomas malignos y carcinomas de tiroides.

8. Reacciones adversas: la toxicidad renal limita la dosis, mientras que la mielosupresión es mínima. Parece que la toxicidad renal se debe a los metabolitos inactivos del fármaco y no al propio cisplatino. Se puede observar necrosis tubular renal aguda, que es potencialmente reversible con tratamiento adecuado. Es necesaria una diuresis forzada enérgica para evitar la toxicidad renal. En perros se observan neuropatías periféricas y ototoxicidad, caracterizada por una pérdida auditiva para las altas frecuencias.

9. Contraindicaciones: no se debe utilizar en gatos debido a los efectos secundarios graves relacionados con la dosis, como disnea, hidrotórax, edema pulmonar, edema mediastínico y muerte. No se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave, mielosupresión ni antecedentes de hipersensibilidad a compuestos que contengan platino. Su utilización es cuestionable en pacientes con cardiopatías debido a la sobrecarga de líquidos necesaria para evitar la toxicidad renal. Debido a la posible nefrotoxicidad inducida por el cisplatino, se deberá evitar la administración de otros fármacos nefrotóxicos (por ejemplo aminoglucósidos, anfotericina B, piroxicam). El cisplatino puede reducir también los niveles en suero de fenitoína. No se debe administrar con agujas de aluminio.

10. Interacciones: habitualmente se administra butorfanol antes del tratamiento con cisplatino como antiemético. Se ha comunicado también la utilidad de la metoclopramida y la dexametasona en la profilaxis de los vómitos en los perros.

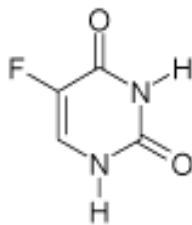
11. Forma farmacéutica: Blastolem RU®, Platinol® (Lanore y Delprat, 2004; Plumb, 2006; PLM, 2007a).

8.1.5.5 ANTIMETABOLITOS

5 – FLUOROURACILO

1. Nombre genérico: 5 – Fluorouracilo, (5 – FU), 5 – fluorouracil, fluorouracilum, NSC - 19893.

2. Origen y química: es un análogo de la base pirimídica uracilo (la única diferencia es el átomo de flúor que reemplaza al hidrógeno en posición C5).



3. Acción farmacológica: Antineoplásico antagonista de la base pirimídica uracilo.

4. Farmacocinética: *absorción.*- se administra en forma sistémica mediante la ruta IV. *Distribución.*- Desaparece con rapidez desde la circulación, distribuyéndose en forma primaria en células tumorales, mucosa intestinal, hígado y médula ósea. *Biotransformación.*- Si bien parte del fármaco se convierte en metabolitos activos, la mayor parte es metabolizada en el hígado. *Excreción.*- Una cantidad mínima (cerca del 15 % de la dosis) es excretada sin modificaciones en la orina.

5. Farmacodinamia: es convertido mediante mecanismos intracelulares en metabolitos activos (fluoruridina monofosfato – FUMP y fluoruridina trifosfato – FUTP). La FUMP inhibe la síntesis de la desoxitrimidina trifosfato, lo cual interfiere con la síntesis del DNA. La FUTP se incorpora en el RNA e inhibe la función celular.

6. Posología: en caninos se ha empleado en casos de carcinomas mamarios (en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida – protocolo – FAC) y carcinoma de células escamosas dérmico y neoplasias del tracto gastrointestinal. En dosis de 150 mg/m² IV semanal o bien de 5 – 10 mg/ kg IV semanal.

7. Usos terapéuticos: carcinoma mamario, carcinoma tiroideo y carcinoma bronquial. También ha sido utilizada de manera intralesional o en forma de pomadas durante el tratamiento de epitelomas.

8. Reacciones adversas: mielosupresión dependiente de la dosis, diarrea, ulceración, esfacelamiento gastrointestinal, estomatitis y neurotoxicidad (convulsiones). Posee un índice terapéutico estrecho y solamente debe ser utilizado por profesionales experimentados en la administración de fármacos antineoplásicos.

9. Contraindicaciones: se contraíndica en gatos en cualquiera de sus presentaciones comerciales, ya que ésta especie presenta neurotoxicidad grave y que se considera potencialmente fatal.

10. Interacciones: la leucovorina puede incrementar los efectos tóxicos gastrointestinales. No obstante, es prudente considerar que todos los antineoplásicos pueden potencializar sus efectos adversos.

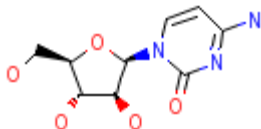
11. Forma farmacéutica: Adrugil ®. (Lanore y Delprat, 2004; Plumb, 2006, PLM, 2007a).

CITARABINA

1. Nombre Genérico: Citarabina, ARA – C, arabinósido de citosina, β-arabinofuranosilcitosina, citarabina liposoma, citarabinum, citarabina liposomal.

2. Origen y química: tiene una estructura parecida a la 2 – desoxicitidina y se considera análogo de la pirimidina.

3. Acción farmacológica: antineoplásico con capacidad de ingresar en el SNC.



4. Farmacocinética: *absorción.*- tiene una capacidad sistémica poco apreciable después de la administración oral y solo se le administra por vía parenteral. *Distribución.*- Después de ser administrada por vía IM o SC, alcanza el nivel plasmático dentro de los 20 – 60 minutos, pero las concentraciones son mucho menores que con una dosis IV equivalente. Tiene amplia distribución corporal, atravesando la barrera hematoencefálica en forma limitada. Si es administrada en forma IV continua, los niveles en líquido cefalorraquídeo (LCR) son más altos que con las inyecciones IV en bolos y puede alcanzar el 20 – 60% de las concentraciones en plasma. La vida media de eliminación en el LCR es significativamente más prolongada que aquella del suero. Al parecer, penetra en la placenta, pero se desconoce si ingresa en la leche. *Biotransformación.*- El fármaco circulante se metaboliza con rapidez con la enzima citidina desaminasa, principalmente en el hígado pero también en los riñones, mucosa intestinal y granulocitos, hasta el metabolito inactivo ara – U (arasil arabinósido). *Excreción.*- Cerca de un 80% de una dosis es excretada en la orina dentro de las 24 h siguientes como ara – U (90%) y citarabina sin modificar (10%).

5. Farmacodinamia: es convertida dentro de las células en trifosfato de citarabina, el cual al parecer compite con el trifosfato de desoxicitidina, con lo cual inhibe a la DNA polimerasa con la resultante inhibición de la síntesis del DNA. Es específica de fase celular y actúa principalmente sobre la fase S (síntesis de DNA) y bajo ciertas condiciones, también puede bloquear las células de la fase G₁ a la S.

6. Posología: las principales dosis sugeridas se presentan a continuación, haciendo énfasis en los usos que tiene en perros y gatos

Caninos: se puede hacer la administración en base a tres protocolos, los cuales se enlistan de la siguiente manera.

- a) 100 mg/m² IV o SC una vez por día durante 2 – 4 días; repetir según se requiera 20 mg/m² intratecal durante 1 – 5 días.
- b) 100 mg/m² IV (lenta), IM o SC una vez por día durante 4 días, si no se desarrolla toxicidad pueden incrementarse las dosis en un 50%.
- c) 100 mg/m² IV (infusión continua) durante 48 – 96 h o 100 mg/m² divididos cada 6 – 8 h SC durante 48 – 96 h.

Felinos: en este caso, se documentan dos protocolos.

- a) 100 mg/m² IV o SC una vez por día durante 2 – 4 días; repetir según se requiera 20 mg/m² intratecal durante 1 – 5 días.

b) 100 mg/m² una vez por día durante 2 días; 10 mg/m² una vez por día durante dos semanas.

8. Usos terapéuticos: es utilizado en pequeñas especies para neoplasias linforreticulares, leucemias y linfoma del SNC.

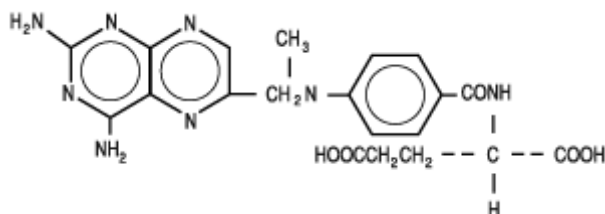
9. Contraindicaciones: pacientes hipersensibles al fármaco y debido al desarrollo de reacciones adversas serias, solo debe ser utilizada en pacientes que pueden ser supervisados por el Médico Veterinario. La presentación inyectable de este fármaco requiere de precauciones especiales de manejo que ya fueron tratadas en el capítulo correspondiente.

10. Interacciones: presumiblemente debido a las alteraciones en la mucosa intestinal, puede reducir la cantidad de digoxina (solo tabletas) que es absorbida después de la dosis oral. Este efecto puede persistir durante varios días después de haber sido suspendida. Estudios limitados demostraron que puede antagonizar la actividad antiinfecciosa de la gentamicina y fluorocitosina. Los animales medicados con este fármaco deben ser vigilados por disminución de la eficacia antiinfecciosa.

11. Forma farmacéutica: Cytosar – U ®, Ara – cell ®, Alexan ®, Arabine ®, Aracyti ®, Citab ®, Citagenin ®, Citaloxan ®, Cyloside ®, Cytarbel ®, Cytarine ®, DepoCyite ®, Erpalfa ®, Ifarab ®, Laracit ®, Medsara ®, Novutrax ®, Serotabir ®, Starasid ®, Tabine ®, Udicil ® (Lanore y Delprat, 2004; Plumb, 2006; PLM, 2007a).

METOTREXATO

1. Nombre genérico: Metotrexato sódico, NSC-740, Ametopterin.



2. Origen y química: su nombre químico es Ácido 2,4-diamino, N-10-metilpteroilglutámico. Se considera como un antagonista del ácido fólico, cuyo pH de la

presentación farmacéutica es de 7.5 – 9. Las tabletas y solución inyectable deben conservarse entre 15 – 30 °C, bien cerrados y protegidos de la luz.

3. Acción farmacológica: antineoplásico e inmunosupresor.

4. Farmacocinética: *absorción.*- puede administrarse por vía IV, PO, o intratecal. La administración PO es la más frecuente, donde presenta una biodisponibilidad cercana al

60 %. *Distribución.*- alcanza su concentración máxima de 30 min a 4 h, con una vida media de 8 – 10 h y después de administrarse el Metotrexato se une a la albúmina y se distribuye ampliamente, con excepción del SNC; se conserva en los riñones, bazo, vesícula biliar y tegumento durante varias semanas, así como en el hígado durante meses. Administrado por vía intratecal, alcanza niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo. Se une en un 50 % a proteínas plasmáticas y tiene la capacidad de atravesar la placenta. *Biotransformación y Excreción.*- se elimina casi por completo mediante filtración glomerular y transporte activo tubular.

5. Farmacodinamia: es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa de fijación potente, por lo que se considera un antimetabolito específico de fase S. Al respecto, la dihidrofolato reductasa es necesaria para mantener la reserva intracelular de folatos reducidos como tetrahidrofolatos que sirven como portadores de un carbono necesarios para la nueva síntesis de purinas y pirimidinas. Las diversas formas poliglutamato del metotrexato se crean por acción de la poliglutamil sintetasa intracelular. El poliglutamato metotrexato inhibe otras enzimas dependientes, como la timidilato sintetasa. Así, el metotrexato reduce la reserva intracelular de bases necesarias para la síntesis de ADN. Por otra parte, el Metotrexato también tiene capacidad inmunosupresora posiblemente debido a sus efectos sobre la replicación de los linfocitos. Las células tumorales desarrollan resistencia, lo cual se debería a una menor captación celular del fármaco.

6. Posología: en general en los perros se prescribe a razón de 2.5 mg/m² PO, IV o IM cada 48 horas, no obstante no se deben superar los 25 mg/m² Dt.

- a) Para linfoma maligno y cuando se combina con otros antineoplásicos en protocolos de terapia citostática se sugieren 5 mg/m², 2 veces por semana.
- b) Terapia en dosis alta 5 – 10 mg/m² PO, IV, IM o intratecal seguido en 2 – 4 h con leucovorina 3 mg/m².
- c) Para linfoma (como parte de un protocolo) 0.5 mg/Kg IV (dosis máxima de 25 mg) en día 14.
- d) En combinación con otros antineoplásicos (por protocolo) 5 mg/m² PO 2 veces por semana u 0.8 mg/Kg IV cada 21 días; como alternativa 2.5 mg/m² PO por día

En Gatos como parte de un protocolo se dosifican 0.8 mg/Kg vía IV cada 14 – 21 días, conjuntamente con 5 mg de prednisolona cada 12 h en Dt. La dosis general en esta

especie es de 2.5 mg/m² vía PO cada 14 – 21 días o bien de 0.3 – 0.8 mg/m² vía IV por semana.

7. Usos terapéuticos: a dosis bajas también se emplea para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide o la psoriasis. En el ámbito de la medicina veterinaria se utiliza para el tratamiento coadyuvante de Leucemia linfocítica y no linfocítica aguda, Linfoma, Adenocarcinoma, Coriocarcinoma, Osteosarcoma, tumores epidermoides de cabeza, cuello y TGI, carcinoma pulmonar de células pequeñas, micosis (linfoma maligno originado en la piel que puede diseminarse a otros órganos), tumores sólidos y en general para la terapéutica de neoplasias de rápida proliferación, ya que estas son más sensibles al efecto del fármaco.

8. Reacciones adversas: mielosupresión, mucositis gastrointestinal (esfacelamiento de la mucosa), estomatitis, malestar general, úlceras gastrointestinales, náuseas, distensión abdominal, leucopenia, anemia, pérdida de pelo, picor, aumento de la pigmentación de la piel e incremento de las reacciones alérgicas de la piel provocadas por el sol. Raramente se puede producir hemorragia gastrointestinal, vómitos, diarrea, toxicidad en el riñón (necrosis tubular) y pulmón, además de fibrosis en este último, dolor de cabeza, somnolencia, teratogenicidad y disminución de la espermatogénesis.

9. Contraindicaciones: disfunción hepática o renal previas, gestación, mielosupresión o hipersensibilidad al fármaco. Cuando se administre Metotrexato al igual que otros agentes antineoplásicos, el médico debe emplear guantes y lavarse las manos de forma inmediata.

10. Interacción: el Cloranfenicol, Salicilatos, Sulfonamidas, Fenilbutazona, Fenitoína, Tetraciclinas y análogos del PABA desplazan a este fármaco de las proteínas plasmáticas aumentando su toxicidad. Los aminoglucósidos orales pueden disminuir su absorción y por el contrario la Penicilina y Probenecid aumentan las concentraciones séricas del Metotrexato, por lo que se incrementa su toxicidad. Por otra parte, la L-asparaginasa reduce la toxicidad y la actividad antineoplásica del metotrexato en humanos, aunque este efecto protector de la L-asparaginasa no se ha documentado en perros. La toxicidad de las dosis elevadas para los tejidos normales, puede ser bloqueada por la Leucovorina. Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES) reducen la depuración renal e incrementan la toxicidad del Metotrexato. Este fármaco citostático no puede administrarse en infusión con Fosfato sódico de prednisolona, Droperidol y Ranitidina, ya que físicamente son incompatibles; por el contrario es

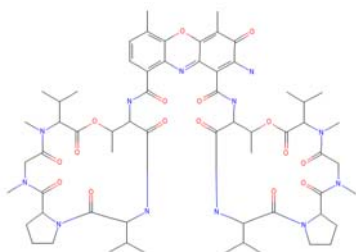
compatible con Bleomicina, 5 – Fluorouracilo, Doxorubicina, Vincristina, Vinblastina, Ciclofosfamida, Leucovorina y Furosemida.

11. Forma farmacéutica: Ledertrexate ®, Texate ®, Texate-T ®, Xaken ® (Chabner *et al.*, 2003; Kitchell y Martín, 2002; Hohenhaus *et al.*, 2004; Ocampo *et al.*, 2004; Plumb, 2006; Sumano y Ocampo, 2006).

8.1.5.6 ANTIBIOTICOS ANTITUMORALES

DACTINOMICINA

1. Nombre Genérico: Dactinomicina, Actinomicina – D, DTIC, ACT, actinomicina C (1), meractinomicina, NSC – 3053.



2. Origen y química: se presenta como un polvo cristalino de color rojo brillante. Moderadamente higroscópico, poco soluble en agua a 10 °C y ligeramente soluble a 37 °C. La preparación comercial disponible es una mezcla liofilizada amarilla de dactinomicina y manitol.

3. Acción farmacológica: antibiótico antineoplásico.

Posee actividad contra bacterias grampositivas sin embargo, su toxicidad impide utilizarlo con este fin.

4. Farmacocinética: debe ser administrada por vía IV ya que se distribuye con rapidez y puede ser encontrada en altas concentraciones en médula ósea y células nucleadas. Atraviesa la placenta, pero no se sabe si ingresa en la leche. Se metaboliza en hígado y la mayor parte del fármaco es excretado sin modificar la bilis y orina.

5. Farmacodinamia: induce una torsión de la doble hélice de DNA que impide su replicación y su transcripción. Es un cromopéptido que forma un complejo estable con los filamentos de DNA: se inserta entre las bases y se mantiene gracias a enlaces hechos con la guanina.

6. Posología: Perro 0.7 – 1 mg/m² IV cada tres semanas, requiere ritmo de infusión lenta. O bien 0.5 – 0.9 mg/m² durante 20 minutos cada 2 – 3 semanas.

7. Usos terapéuticos: se utiliza como tratamiento adyuvante de neoplasias linforreticulares, sarcomas óseos y de partes blandas, así como en carcinomas de animales pequeños.

8. Reacciones adversas: anemia, leucopenia, trombocitopenia u otros signos de mielosupresión, diarrea, estomatitis ulcerativa u otras ulceraciones gastrointestinales. Puede aumentar los niveles de ácido úrico así que el alopurinol puede ser necesario para prevenir la formación de cálculos de urato en los pacientes susceptibles. La hepatotoxicidad es potencialmente posible con este agente.

Como puede inducir dolor y daño tisular extensos, se debe evitar la extravasación. Se recomienda la dilución y administración mediante infusión IV o administrar en forma lenta en una línea IV en uso; utilizar la técnica de dos agujas.

Existe una creciente evidencia en los efectos mutagénicos, teratogénicos y carcinogénicos asociados a una mala exposición del personal a los fármacos antineoplásicos.

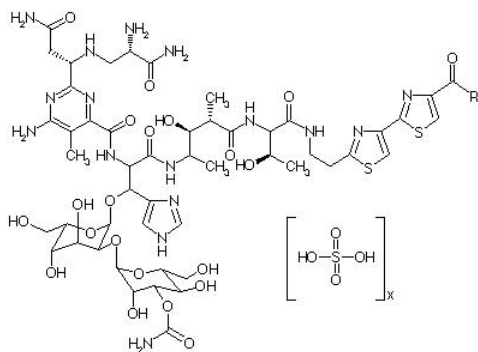
9. Contraindicaciones: debe ser empleada con cautela en pacientes que ya padecen depresión de la médula ósea y disfunción hepática. Contraindicada en pacientes hipersensibles al fármaco.

10. Interacciones: con otros fármacos depresores de médula ósea ya que pueden causar mielosupresión aditiva (otros antineoplásicos, cloranfenicol, flucitosina, anfotericina B o colchicina). Puede presentarse cardiotoxicidad si se emplea en forma concurrente con doxorubicina. Pacientes medicados con vitamina K, puede necesitar dosis más elevadas cuando reciben dactinomicina.

11. Forma farmacéutica: *Bioact – D* ®, *Dacmozen* ®, *Cosmogen* ®. (Lanore y Delprat, 2004; Hohenhaus, 2004; Plumb, 2006; Moore, 2007).

BLEOMICINA

1. Nombre genérico: Bleomicina, NSC-125066, BLM²



2. Origen y química: es un antibiótico complejo aislado de “*Streptomyces verticillus*”. Se ha clasificado como un antibiótico antitumoral debido a su origen y como agente que establece enlaces cruzados del DNA por su mecanismo de acción. Es en realidad una mezcla de glucopéptidos

básicos hidrosolubles.

3. Acción farmacológica: antibiótico antineoplásico usado en el tratamiento de diversas neoplasias en perros y gatos.

4. Farmacocinética: no tiene absorción intestinal apreciable por lo cual se debe administrar por vía parenteral. Se distribuye en especial en pulmones, piel, linfonodos y peritoneo. En pacientes con función renal normal, tiene una vida media terminal de alrededor 2 horas.

5. Farmacodinamia: es un agente dependiente del ciclo, pero que presenta una fase de sensibilidad máxima. Actúa durante la fase G₂ provocando lesiones en el DNA. Además causa peroxidación de lípidos y metabolismo oxidativo del RNA.

Los efectos son mayores en las fases M y G₂ del ciclo celular.

6. Posología:

En el tratamiento de carcinomas de células escamosas, linfomas y otros carcinomas.-

a) 10 U/m² IV o SC 1 vez por día, 3 – 4 dosis, continuar con 10 U/m² cada 7 días. Dosis acumulativa máxima 200 U/m².

b) 0.3 – 0.5 mg/kg IM, SC o IV (durante 10 minutos) 1 vez por semana.

7. Usos terapéuticos: se ha administrado en pacientes con carcinoma de células escamosas, linfomas, teratomas y tumores tiroideos no funcionales en perros y gatos. Su Costo es elevado y la duración breve de su acción limitan las indicaciones de este agente en medicina veterinaria.

8. Reacciones adversas: la toxicidad se clasifica en dos categorías amplias: aguda y retardada. Los síntomas de toxicidad aguda comprenden fiebre, anorexia, vómitos y reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxia). La toxicidad retardada incluye efectos dermatológicos (como alopecia, erupciones, ulceración de los pulpejos, deformidades angulares, llagas en puntos de presión), estomatitis, neumonitis y fibrosis pulmonar. Los últimos efectos se han asociado con mortalidad incluida por el fármaco. A diferencia de muchos otros antineoplásicos, la bleomicina no suele causar mielotoxicidad, pero puede producir trombocitopenia, leucopenia y reducciones leves de los niveles de hemoglobina. También puede producir toxicidad renal o hepática. El riesgo de toxicidad pulmonar es menor si no se excede una dosis total máxima de 125-200mg/m².

9. Contraindicaciones: reacciones de hipersensibilidad conocida, enfermedad pulmonar previa e indicios de toxicidad pulmonar, se debe emplear con cautela en

pacientes con insuficiencia renal. Puede producir efectos teratogénicos y sólo debe de usarse en animales gestantes cuando el propietario acepta los riesgos asociados.

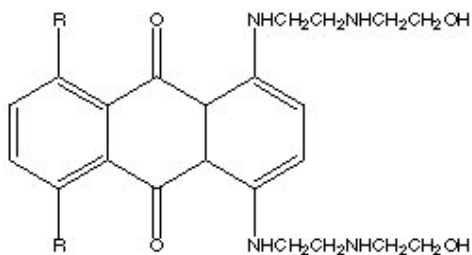
10. Interacciones: los anestésicos generales se deben administrar con cautela en pacientes que recibieron bleomicina, porque sensibiliza los tejidos pulmonares al oxígeno (aun a concentraciones de oxígeno inspirado consideradas inocuas) y puede producir deterioro rápido de la función pulmonar causando fibrosis posoperatoria. La quimioterapia previa con otros agentes o terapia radiante puede aumentar la toxicidad hematológica, mucosa y pulmonar de la bleomicina. Algunos informes indican que la quimioterapia combinada puede reducir los niveles séricos de digoxina o fenitoína; la importancia de estas interacciones es cuestionable.

11. Forma farmacéutica: Bleolem®, Bleomax® (Kitchell y Martin, 2002; Chabner *et al.*, 2003; Hohenhaus *et al.*, 2004; Lanore y Delprat, 2004; Chu y Sartorelli, 2005; Plumb, 2006; PLM, 2007a).

MITOXANTRONA

1. Nombre genérico: Mitoxantrona clorhidrato, L – 232315, DHAD, dihidroxi-antracenediona diclorhidrato, mitoxantroni hidrocloreidum, NSC 301739.

2. Origen y química: es un derivado de la síntesis de la doxorubicina, el cual se presenta como un polvo azul escasamente soluble en agua.



3. Acción farmacológica: antineoplásico.

4. Farmacocinética: *absorción.*- se da con rapidez y en forma extensa después de haber sido administrada por infusión IV. *Distribución.*-

Las máximas concentraciones del fármaco se encuentran en el hígado, corazón, tiroides y glóbulos rojos. *Biotransformación y Excreción.*- Es metabolizada en el hígado, pero la mayor parte es excretada sin modificar por la orina. Este agente no produce radicales libres siendo menos tóxico en general y particularmente en el aspecto cardíaco.

5. Farmacodinamia: mediante interposición entre las bases e interacción electrostática no intercalada, se une al DNA inhibiendo la síntesis del mismo o de RNA. No tiene especificidad por fase del ciclo celular, pero parece ser más activa durante la fase S.

6. Posología: se presenta dividida por especie y por el tipo de protocolo sugerido.

Caninos:

- a) Procesos linfoproliferativos: 5 – 6 mg/m² cada 3 semanas.
- b) Linfoma, tumores mamarios, carcinoma de células escamosas y de células transicionales: dosis efectiva 6 mg/m² IV cada 2 – 3 semanas.
- c) En Linfoma como agente de rescate único: 5.5 – 6 mg/m² IV cada 3 semanas.

Felinos.

- a) Sarcomas de partes blandas: 6 – 6.5 mg/m² IV cada 3 – 4 semanas durante 4 – 6 tratamientos.
- b) Dosis efectiva: 6.5 mg/m² IV cada 2 – 3 semanas.
- c) En Linfoma como agente de rescate único: 6 – 6.5 mg/m² IV cada 3 semanas.

7. Usos terapéuticos: útil en el tratamiento de varias enfermedades neoplásicas en perros y gatos, incluyendo linfoma, adenocarcinomas renal y mamario, carcinoma de células escamosas, sarcoma fibroide, hemangiopericitoma, carcinomas tiroideo y de células de transición.

8. Reacciones adversas: incluyen anormalidades digestivas (vómito, anorexia, diarrea) dependientes de las dosis y reacciones sobre médula ósea (sepsis). Los nadires en general se presentan a los 10 días. Cierta evidencia asegura que la administración del factor estimulante de colonia – granulocito (recombinante) puede disminuir la magnitud y duración de la mielosupresión. La letargia también puede ser notada, aunque algunos gatos medicados con este fármaco desarrollan convulsiones.

9. Contraindicaciones: se excluye relativamente en animales con mielosupresión, infección concurrente, deterioro de la función cardíaca o en pacientes que ya recibieron fármacos citotóxicos o radioterapia. Debe ser empleada con prudencia en aquellos animales con sensibilidad al fármaco, hiperuricemia, hiperuricuria o disfunción hepática.

10. Interacciones: se debe tener extrema cautela cuando su empleo es concurrente con otros fármacos que también son mielosupresores por ejemplo cloranfenicol, flucitosina, anfotericina B o colchicina. El uso de otros fármacos inmunodepresores como la azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina y corticosteroides puede incrementar el riesgo de infección. Las vacunas con virus vivos deben ser empleadas con prudencia durante la terapia y los riesgos de cardiotoxicidad pueden ser acrecentados en pacientes que previamente recibieron doxorrubicina, daunorrubicina o radioterapia mediastinal.

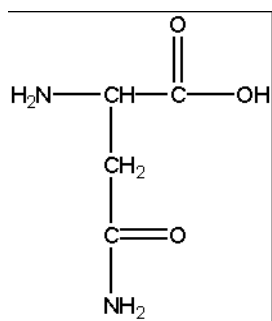
11. Forma farmacéutica: Formyxan ®, Genafadrone ®, Micraleve ®, Misostol ®, Mitoxal ®, Mitoxgen ®, Mitroxone ®, Neotalem ®, Novantron ®, Oncotron ®, Onkotrone ®, Pralifan ® (Kitchell y Martin, 2002; Chabner *et al*, 2003; Hohenhaus *et al.*, 2004; Lanore y Delprat, 2004; Chu y Sartorelli, 2005; Plumb, 2006; PLM, 2007a).

8.1.5.6 ENZIMAS

ASPARAGINASA

1. Nombre genérico: Asparaginasa, Coloaspasa, A – asa, ASN – asa, L – asparaginasa, amidohidrolasa, MK – 965, NSC – 109229, Re – 82 – TAD – 15.

2. Origen y química: es un aminoácido no esencial producido a partir del ácido aspártico por transaminación. La asparaginasintetasa transforma el ácido aspártico en



asparagina. Algunos autores han considerado que ésta es una enzima derivada de *E. coli*, y entre sus características se ha descrito que se presenta como un polvo blanco, ligeramente higroscópico e hidrosoluble. El producto comercial disponible es un polvo liofilizado que también contiene manitol. La actividad de este fármaco se presenta en Unidades Internacionales (UI).

3. Acción farmacológica: antineoplásico indicado en el tratamiento de procesos malignos linfoides caninos y felinos.

4. Farmacocinética: *Absorción.*- Debe ser administrada por las vías IV lenta o IM, ya que no se absorbe desde el conducto gastrointestinal. *Distribución.*- Los niveles séricos adquiridos después de una dosis IM corresponden al 50% de los logrados tras la inyección IV. Debido a su alto peso molecular, la asparaginasa no difunde con rapidez desde los capilares y alrededor del 80% del fármaco se mantiene dentro del espacio intravascular. Una vez terminado el tratamiento, los niveles séricos del fármaco no se recuperan durante al menos 23 días. La vida media plasmática es muy variable (8 – 30 horas). No obstante, un factor que limita su utilización a largo plazo es que se trata de una molécula muy inmunogénica, por lo que los anticuerpos anti – L – asparaginasa van a disminuir rápidamente su eficacia clínica. La superexpresión de genes que codifican para la L – asparaginasintetasa en las células linfoides malignas es otro mecanismo que puede explicar la aparición de resistencia rápida a la enzima. *Biotransformación.*- No se

ha establecido el destino metabólico de la enzima. *Excreción.*- se presenta principalmente por heces y orina.

5. Farmacodinamia: algunas células malignas no pueden sintetizar asparagina y dependen del aporte de asparagina exógena para la síntesis de DNA y proteínas. La asparaginasa cataliza la asparagina en amoníaco y ácido aspártico. Su actividad antineoplásica es mayor durante la fase celular postmitótica (G₁) induciendo la muerte celular por apoptosis. Si bien las células normales pueden sintetizar asparagina, algunas células normales con índice elevado de síntesis proteica requieren cierta cantidad de asparagina exógena y pueden ser afectadas por la asparaginasa.

6. Posología: la terapéutica de esta enzima solo se utiliza en protocolos combinados ya que rara vez se administra de forma individual. Al respecto, en los caninos es útil en el tratamiento de procesos linfoides, donde se ha recomendado lo siguiente:

- a) 20,000 UI/m² IM una vez por semana.
- b) Como terapia de inducción siendo parte de un protocolo: 10,000 UI/m² SC o IM o bien 400 IU/Kg
- c) Perros de gran tamaño: 30,000 UI/m² IM una vez por semana.
- d) Perros pequeños: 10,000 UI/m² SC una vez por semana.

Para la evaluación de hipercalcemia de etiología desconocida o bien para la exclusión de un linfoma oculto se debe tratar previamente con antihistamínico al paciente y posteriormente administrar asparaginasa a dosis de 20,000 UI/m² IM. Es recomendable medir la concentración sérica de calcio antes de la terapia y cada 12 h después de cada dosis durante 72 horas. La declinación de la calcemia, por lo usual hacia el rango normal, es una firme sugerencia de linfoma oculto.

En el caso de los gatos, la posología recomendada es la siguiente:

- a) 10000 UI/m² SC o IM cada tres 1 – 3 semanas
- b) 400 UI/Kg SC o IM como parte de un protocolo UI/m²

Para la evaluación de hipercalcemia de etiología desconocida o para la exclusión de un linfoma oculto, se sugiere seguir el mismo procedimiento utilizado en caninos.

7. Usos terapéuticos: se ha combinado con otros agentes en el tratamiento de procesos malignos linfoides. Si bien es eficaz para reducir la diseminación de la enfermedad, en algunas ocasiones se emplea en protocolos de mantenimiento.

8. Reacciones adversas: se clasifican en dos principales categorías

- a) Reacciones de hipersensibilidad, en las que se incluyen vómitos, diarrea, urticaria, prurito, disnea, inquietud, hipotensión y colapso los cuales, se incrementan con la

administración de dosis consecutivas y la administración IV. La mayoría de los médicos oncólogos recomiendan administrar una dosis de prueba para valorar la hipersensibilidad local así como la administración de antihistamínicos como difenhidramina a dosis de 2 mg/Kg en perros y 1 mg/kg en gatos por vía SC 30 minutos previos a la administración de la asparaginasa. Ante una reacción de hipersensibilidad, se ha sugerido administrar 0.5 – 1 mg/Kg IV lentamente de difenhidramina o bien de 1 – 2 mg/Kg IV de Dexametasona fosfato sódica, así como la administración de líquidos vía IV a dosis de mantenimiento, esto es 15 – 30 ml/Kg por cada hora de infusión y si la reacción es grave se ha sugerido de 0.1 – 0.3 ml de epinefrina en una solución al 1:1000 por vía IV.

- b) Efectos sobre la síntesis de proteínas: en el paciente este efecto se observa como una pancreatitis hemorrágica u otras alteraciones gastrointestinales, además de hepatotoxicidad y defectos de la coagulación. La administración de dosis elevada puede causar hiperglucemia secundaria, debida a alteraciones en la síntesis de insulina.
- c) La mielosupresión es una consecuencia poco común del tratamiento con asparaginasa, pero se han informado casos aislados de leucopenia sobretodo en perros que han sido medicados conjuntamente con Vincristina.

9. Contraindicaciones: en pacientes que han presentado reacción anafiláctica frente a la asparaginasa, que tienen pancreatitis o que la han padecido. Así mismo, se debe usar con cautela en pacientes con disfunción hepática, renal, hematológica, gastrointestinal o del SNC. La manipulación de esta enzima no requiere de precauciones especiales, aunque si ocurre la exposición cutánea inadvertida se debe lavar la piel, porque puede ser un irritante por contacto.

10. Interacciones: puede reducir la eficacia del metotrexato contra las células tumorales, para evitar esto es necesario que los niveles séricos de asparaginasa se normalicen.

11. Forma farmacéutica: Crasnitin ®, Crasnitine ®, Erwinase ®, Kidrolase ®, L-Asp ®, Lasoar ®, Leucogen ®, Leunase ®, Paronal ®, Serasa ® (Lanore y Delprat, 2004; Plumb, 2006; PLM, 2007; Chun *et al.*, 2007).

8.1.5.7 HORMONAS

PREDNISONA

1. Nombre genérico: Prednisolona, Prednisolona Sodio Succinato, Prednisolona Acetato, Prednisona.

2. Origen y química: la prednisolona y prednisona son glucocorticoides sintéticos. El acetato se presenta como polvo cristalino, blanco e inodoro. Es levemente soluble en agua y ligeramente soluble en alcohol. El sodio y succinato éster es altamente hidrosoluble

3. Acción farmacológica: presenta actividad antitumoral

4. Farmacocinética: *Absorción.*- debe ser administrada PO o IM. *Distribución.*- se concentra en todo el organismo. *Biotransformación.*- la prednisona es convertida en su forma activa a prednisolona en el hígado, es por esto que pacientes con disfunción hepática deben ser tratados con prednisolona. *Distribución.*- Se elimina por orina y heces.

5. Farmacodinamia: Se utiliza comúnmente como un esteroide catabólico el cual liga a los receptores citoplasmáticos e inhibe la síntesis de DNA. Actúa directamente en el complejo hormona – receptor.

6. Posología: la dosis antitumoral de la prednisona es 2 mg/Kg PO cada 24 h. Esta dosis es reducida gradualmente hasta ser eventualmente retirada cuando es utilizada en combinación con otros protocolos. La dosis recomendada como antiinflamatorio es de 0.5 mg/Kg cada 24 h.

Para terapia adyuvante o alternada para hipercalcemia administrar prednisolona 1 – 1.5 mg/Kg PO cada 12 h. Tiene un comienzo de acción retardado y duración de respuesta de 4 – 8 días

7. Usos terapéuticos: se utiliza contra linfoma, mastocitoma, tumores de células plasmáticas, tumores intracraneales, insulinomas y osteopatías hipertróficas. Así mismo se utiliza para reducir el edema asociado a las lesiones en el cerebro y médula espinal. También tiene propiedades antiinsulínicas que son útiles en el mantenimiento de la euglucemia en pacientes con insulinoma. En adición, la prednisona puede reducir la inflamación y el dolor asociados a los síndromes paraneoplásicos de osteopatías hipertróficas.

8. Reacciones adversas: poliuria, polidipsia, polifagia, hepatomegalia, pérdida del pelo, pérdida muscular y jadeos. Algunos perros pueden mostrar hiperactividad o depresión con la administración de esteroides así como ulceración gastrointestinal por lo que nunca deben combinarse con AINES.

9. Contraindicaciones: infecciones fúngicas sistémicas (a menos que se utilicen como terapia sustitutiva en la enfermedad de Addison)

10. Interacciones: presenta antagonismo con anfotericina B, anticoagulantes, anticonvulsivos, antihistamínicos, barbitúricos, bloqueadores adrenérgicos, efedrina, hidrato de cloral, hipoglucemiantes, insulina, rifampina y vitamina D. Así mismo, se observa sinergismo con indometacina, estrógenos y ácido acetilsalicílico. También disminuye el efecto de la isoniacida y salicilatos.

11. Forma farmacéutica: existen presentaciones de uso veterinario como Prednis-tab ®, Solu-Delta-Cortef ®, Delta Albaplex ®, Temaril-P pero pueden utilizarse las de uso humano (Plumb, 2006; Chun *et al.*, 2007).

8.6 ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS DE NUEVA GENERACIÓN

Las técnicas terapéuticas actuales no proveen soluciones para muchos de los cánceres e involucran, en algunas ocasiones, la posibilidad de grave toxicidad para el paciente. De esta manera, la investigación en el cáncer continúa en busca de nuevos abordajes terapéuticos, que aunado a los métodos convencionales de cirugía, radioterapia y la administración de fármacos citotóxicos, se pretende que los tratamientos sean más exitosos que en la actualidad. Sin embargo existen otras técnicas, tales como la hipertermia, terapia fotodinámica, inmunoterapia (activa no específica, activa específica y pasiva), criocirugía, nanotecnología, acupuntura y herbolaria, que buscan minimizar reacciones adversas de los métodos tradicionales o en el caso de las últimas, lograr la paliación o estabilización de la enfermedad (Knapp, 2002; Magne, 2002; Morris y Dobson, 2002).

A continuación, se describe cada una de las técnicas citadas.

8.6.1 HIPERTERMIA

Es una técnica que se basa en la observación de las células malignas en donde estas pueden ser destruidas selectivamente mediante exposiciones a temperaturas de 42 – 45 °C. Los mecanismos para estas muertes selectivas son complejos pero incluyen acciones celulares directas, a través de la inhibición del metabolismo celular aeróbico, de la inhibición de la síntesis del ácido nucleico y las proteínas celulares, del aumento de la actividad lisosómica intracelular y de las alteraciones en la permeabilidad de las membranas celulares. También actúa a nivel tumoral con acciones directas sobre la vasculatura del tumor, que causan estasis, trombosis y degeneración endotelial (Morris y Dobson, 2002).

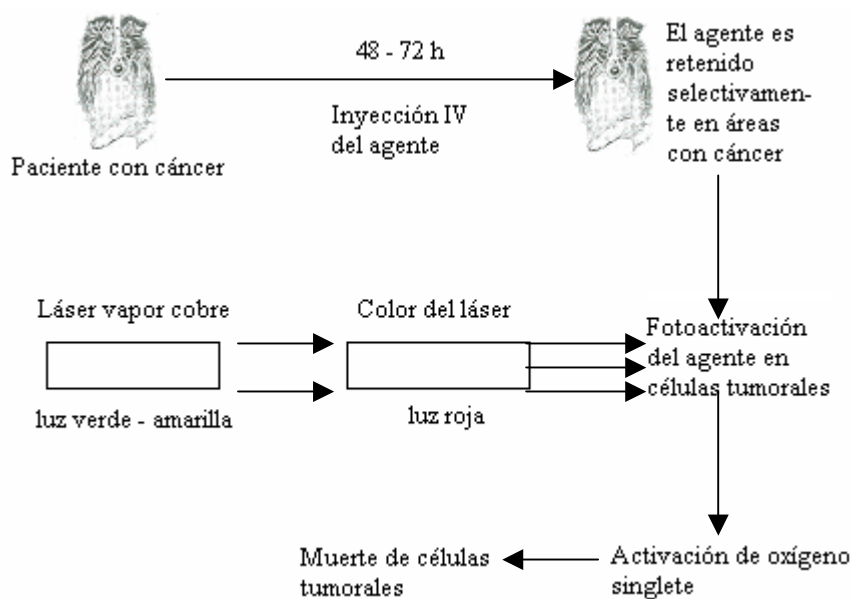
Esta técnica ha sido utilizada en el tratamiento local y/o regional, a menudo en combinación con la radiación y como tratamiento corporal total junto con la terapia farmacocitostática, sin embargo, no se emplea rutinariamente debido a las dificultades técnicas para aplicar calor local a un tumor y al manejo complejo que se requiere para el tratamiento de todo el cuerpo (Morris y Dobson, 2002).

8.6.2 TERAPIA FOTODINÁMICA (TF)

El tratamiento fotodinámico se basa en el acúmulo preferencial del agente fotosensibilizante en las células malignas, después de su aplicación sistémica o tópica (imagen 29). La estimulación del tumor (y de esta manera del agente) se activa con la aplicación de luz láser al fotosensibilizador y causa una reacción fotoquímica que termina en la producción de radicales libres citotóxicos y muerte celular (imagen 30). Los fotosensibilizadores basados en porfirina fueron los primeros agentes utilizados en esta terapia, mientras que los láseres de argón fueron la fuente de luz empleada. Sin embargo y a pesar de que los derivados hematoporfirínicos se acumulan en las células malignas, también ingresan en las células normales y dan lugar a la fotosensibilización del paciente. La tecnología láser ha avanzado y se dispone de fuentes de luz rojas menos costosas, que pueden ser utilizadas para el tratamiento de tumores superficiales. (Morris y Dobson, 2002; Magne, 2002).

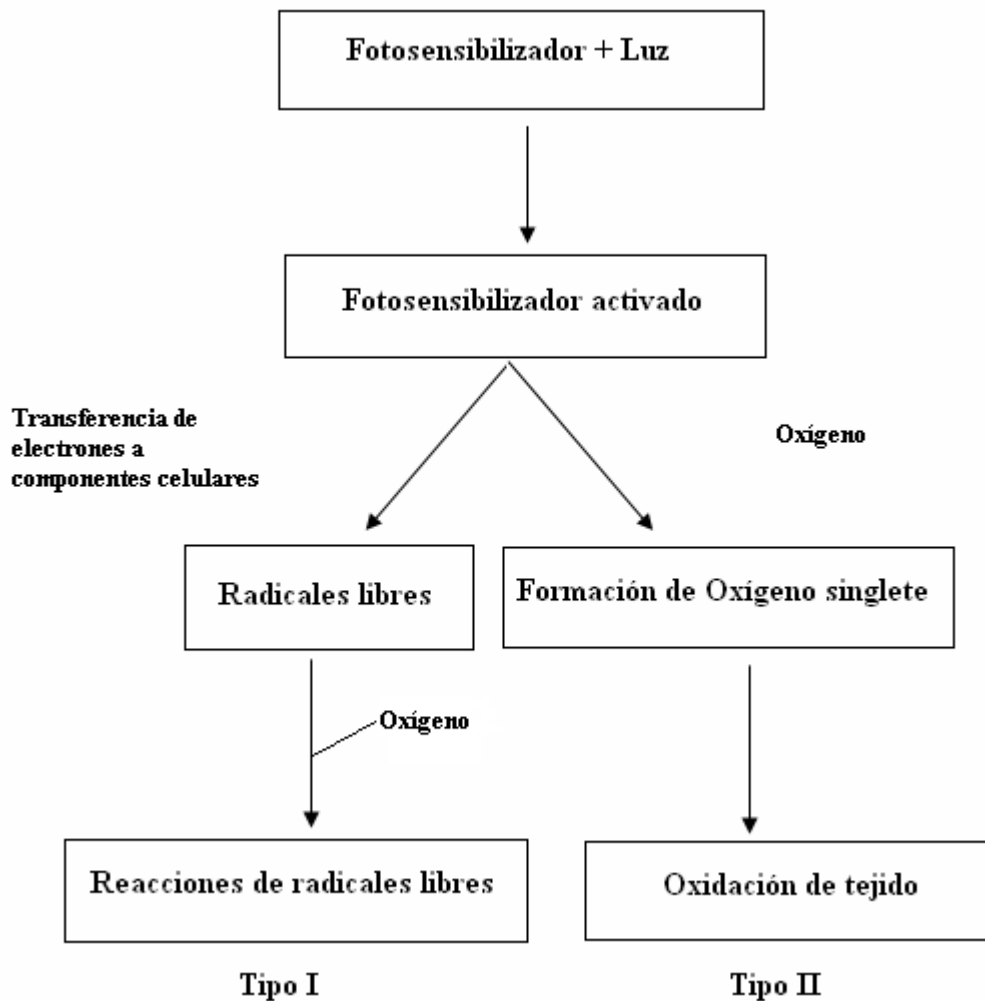
En las imágenes 31, 32 y 33 se observan las distintas maneras en que es aplicada la fuente de luz en los pacientes. Así mismo, en la imagen 34 se muestra a un paciente 24 horas después de haberle aplicado la terapia.

Imagen 29. Aplicación sistémica o tópica de la TF.



(Modificado de Robinson, 2007)

Imagen 30. Mecanismo del tipo I y II de las reacciones fotoquímicas. En donde el singlete citotóxico de oxígeno actúa como una molécula altamente reactiva de radicales libres que puede interactuar con cualquier sustrato de tejido susceptible a la oxidación. La tensión del oxígeno en el tumor durante la TF puede ser correlacionada con la efectividad clínica y la resistencia absoluta de hipoxia en el tejido tumoral es reportada in vivo e in vitro.



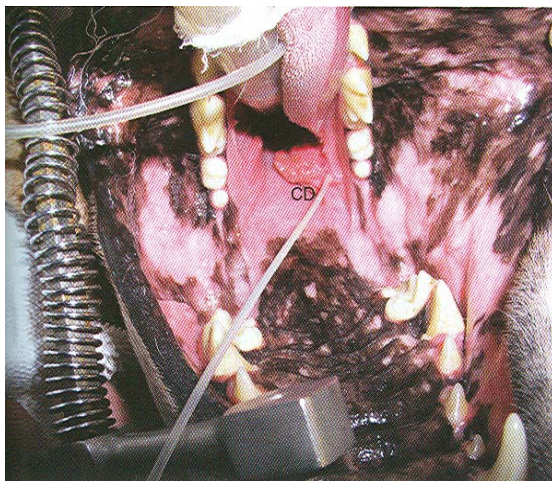
(Tomada de Magne, 2002).

Imagen 31. Fuente de luz roja utilizada para tratar un carcinoma de células escamosas superficial en la nariz de un gato.



(Tomada de Lucroy, 2007).

Imagen 32. TF de carcinoma tonsilar de células escamosas (A) en un perro anestesiado. Una fibra óptica terminada en un cilindro difuso (CD) es aplicada sobre el tumor (A) y posteriormente la luz visible de láser rojo se proyecta sobre la fibra para activar el fotosensibilizador.



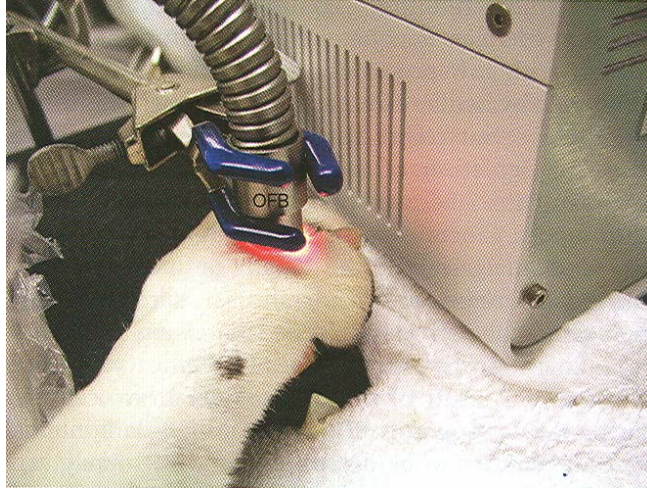
A



B

(Tomada de Lucroy, 2007).

Imagen 33. TF utilizada para tratar un mastocitoma dérmico sobre un pie de un perro utilizando una fuente de luz tipo lámpara de filtro (el ancho de la fibra óptica es más delgada).



(Tomada de Lucroy, 2007).

Imagen 34. Apariencia de un épulis acantomatoso del maxilar de un perro 24 horas después de la TF. Note la decoloración oscura del tumor y la línea fina de demarcación entre el tumor y la gingiva de apariencia normal que la rodea demostrando la selectividad de la TF sobre el daño inducido al tejido.



(Tomada de Lucroy, 2007).

El mecanismo de acción de la TF se debe al daño provocado a las membranas celulares por los radicales libres derivados del oxígeno. La porfirina penetra a las

células para posteriormente penetrar a las membranas nucleares, mitocondrias, lisosomas, retículo endoplásmico y aparato de Golgi provocando la muerte celular por lisis. La porfirina se encuentra mayormente en las mitocondrias y el daño a estas es el blanco para provocar la muerte celular mediante la inhibición de la fosforilación oxidativa y el transporte de enzimas que dan como resultado una disminución en los niveles de ATP. También se han observado rupturas en los enlaces de DNA pero estos no llegan a ser letales (Morrison, 2002).

El primer daño observado en el tejido tumoral es la necrosis coagulativa. Las células endoteliales del tumor son el primer blanco de la TF y los efectos que resultan de este daño son vasoconstricción arteriolar, trombosis de vénulas y edema intersticial perivascular (Morrison, 2002; Morris y Dobson, 2002, Ogilvie *et al.*, 2006).

8.6.3 CRIOCIRUGÍA

Se define como el uso controlado de temperaturas de congelación para inducir la muerte celular mediante los siguientes mecanismos:

- Muerte celular directa: ocurre minutos después de la congelación y resulta de la disrupción de cristales de hielo de las membranas celulares, cambios electrolíticos, alteración de proteínas celulares y choque térmico.
- Colapso vascular: los vasos sanguíneos y particularmente los capilares, son dañados irreversiblemente después de ser sometidos a la congelación, en los que un colapso subsiguiente induce hipoxia e infartación del tejido. Así también se ha descrito que arterias de gran calibre, así como las de mediano en menor extensión y venas grandes son resistentes a un daño permanente (Withrow *et al.*, 2007).

Los mecanismos más importantes que influyen sobre la muerte o sobrevivencia celular después del congelamiento (temperaturas menores a los 20 °C), son la velocidad de enfriamiento y derretimiento, el número de aplicaciones de la criocirugía y de temperaturas de congelamiento continuas y alargadas en el tumor. Al respecto, el congelamiento y derretimiento rápido, son más letales para las células malignas. Por otro lado, el tiempo alargado de las temperaturas más frías se ve influenciado por varios

factores incluyendo al factor criogénico (el nitrógeno líquido es más rápido) y las variables huésped – tumor. Así mismo, el número de aplicaciones por sesión es importante. Muchos tumores benignos pequeños son tratados dos veces en el mismo sitio (congelación – derretimiento, congelación – derretimiento) y tumores con tiempo de malignidad, vasculares, densos o grandes generalmente son tratados tres veces. Los sitios específicos en donde puede ser empleada esta terapéutica son los párpados, principalmente para el tratamiento de adenomas de la glándula meibomia y papilomas, así como tumores perianales como los adenomas (Withrow, 2007).

Es importante señalar que la criocirugía esta contraindicada en la circunferencia del ano y en general en ningún orificio natural, en tumores agresivos o de gran tamaño, osteosarcomas, neoplasias intranasales y en mastocitomas (Withrow, 2007).

8.6.4 INMUNOTERAPIA

Este tipo de terapia se fundamenta en la utilización del sistema inmune para el tratamiento de neoplasias lo cual requiere de antígenos tumorales, la inhibición de algunos factores inmunosupresores así como la activación y expansión de células efectoras. Tradicionalmente se clasifica como activa o pasiva. (Morrison, 2002).

8.6.4.1 INMUNOTERAPIA ACTIVA

Se categoriza como no específica donde se incluyen agentes que estimulan en general al sistema inmune, pero no actúan directamente contra las células tumorales. Dentro de esta terapia se incluyen agentes como el Bacilo Calmette – Guerin, interferones, interleucinas, piroxicam, muramil tripéptido y acemannan. A continuación se describe brevemente cada uno de los agentes antes mencionados (Knapp, 2002; Morris y Dobson, 2002; Biller y Dow, 2007).

a) Modificadores de la respuesta biológica (extracto atenuado de *Mycobacterium bovis* llamado Bacilo Calmette – Guerin (BCG) y *Corynebacterium parvum*.

Infusiones de BCG dentro de la vejiga, es una de las formas más exitosas en el tratamiento de cáncer superficial de vejiga en humanos, sin embargo esto no sucede así en caninos. Recientemente, se ha investigado el uso de un complejo relacionado con la pared celular de las micobacterias (MCC), el cual es un agente bifuncional contra el cáncer que induce apoptosis en las células tumorales y estimula la producción de citocinas inflamatorias de una manera similar al BCG. El MCC utilizado in vitro en carcinomas de células transicionales, induce la apoptosis e inhibición de la proliferación de las células tumorales. Así mismo, la inducción de la apoptosis se ha visto incrementada mediante la adición de piroxicam (Knapp, 2002; Biller y Dow, 2007).

Un producto bacteriano similar derivado de *Corynebacterium parvum*, ha demostrado actividad antitumoral en humanos y en el caso de perros con melanoma, cuando es utilizado en combinación con la cirugía. En perros con melanoma oral avanzado (estadio I y II), comparados con aquellos que solo fueron tratados con cirugía, aumentaron el tiempo de supervivencia. Por otra parte, en otro estudio se evaluó la administración intralesional simultánea de *C. parvum* y BCG en perros con tumores de glándula mamaria demostrando un incremento en la supervivencia de los pacientes (Knapp, 2002; Biller y Dow, 2007).

b) Extracto atenuado de *Salmonella typhimurium* y *Salmonella choleraesuis*.

El extracto de estas bacterias anaerobias facultativas es una terapéutica exitosa contra el cáncer debido a su crecimiento selectivo el cual, ocurre en regiones hipóxicas de tumores sólidos mediante la administración sistémica del mismo. Las bacterias se replican únicamente dentro del tejido tumoral permitiendo un desarrollo eficiente de genes y otras proteínas inhibiendo directamente el crecimiento tumoral mediante la liberación de citocinas inflamatorias como la TNF – α y proteínas tóxicas induciendo la apoptosis del tumor. Las bacterias estimulan la inmunidad innata mediante la producción de un lipopolisacárido (LPS) (Knapp, 2002; Biller y Dow, 2007).

c) Terapia recombinante de citokinas (Int erleucina – 2, IL – 2, antiguamente llamado factor de crecimiento de células T y células efectoras)

El tratamiento del cáncer en medicina veterinaria mediante el uso inhalado (nebulizaciones) de IL – 2 humana recombinante, es reconocida mediante el receptor canino IL – 2. Esto ha sido comentado en un estudio llevado a cabo en perros, donde ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de metástasis pulmonar y carcinoma pulmonar primario, observándose una regresión completa en la metástasis y una remisión estable del cáncer por más de 12 meses. Además, mediante lavados bronquioalveolares llevados a cabo 15 días después de la terapia con citokina, se incrementó de manera significativa la actividad lítica de linfocitos, además la toxicidad en los pacientes caninos ha sido mínima (Knapp, 2002; Biller y Dow, 2007).

d) Piroxicam

Actúa como un agente antiinflamatorio no esterooidal (AINE) y el mecanismo exacto mediante el cual provoca una actividad antitumoral aun no es bien definido, pero algunos de estos mecanismos han sido identificados por ejemplo; la inhibición de la ciclooxigenasa y otras enzimas que convierten precarcinógenos en carcinógenos, el bloqueo del metabolito malondihaldehído ácido araquidónico como un carcinógeno, la reversión de prostaglandinas E₂ induciendo por un lado inmunosupresión y por otro efectos anti – angiogénicos, así como efectos directos antineoplásicos contra tumores establecidos y una posible prevención de metástasis vía inhibición de la agregación plaquetaria. Este fármaco no debe considerarse como terapia de rutina en tratamientos de tumores en perros; no obstante, los efectos del piroxicam en perros que padecen carcinomas de células transicionales ha sido comprobado y no así en otro tipo cáncer (Knapp, 2002; Biller y Dow, 2007).

e) Muramyl Tripéptido

Es una molécula sintética la cual, reensambla un fragmento del peptidoglicano de la pared celular de *Mycobacterium* y de otra bacteria. Activa a los macrófagos para provocar un estado tumoricida mediante la producción del factor de necrosis tumoral y la función fagocítica. Puede ser encapsulado en liposomas para un óptimo desarrollo

dentro de las células del sistema reticuloendotelial. Ha sido demostrada su eficacia en pacientes caninos que padecen osteosarcoma en fase III (Knapp, 2002; Biller y Dow, 2007).

f) Acemannan

Es sintetizado de la planta de *Aloe vera* y provoca en los macrófagos la liberación de IL – 1, TNF α y PGE₂, fagocitosis y la promoción de la función de las células T. Se reporta que durante el tratamiento con Acemannan, los tumores han disminuido su tamaño; así también, se han observado en él propiedades antivirales (Knapp, 2002).

8.6.4.2 INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA.

En este tipo de terapia, se busca atacar directamente a las células cancerosas (vacunas tumorales). La inmunoterapia pasiva incluye la terapia con anticuerpos y células efectoras (LAK y TIL). Cuando se actúa específicamente contra el tumor, ocurre una acción in vivo del sistema inmune (Morrison, 2002).

a) Vacunas tumorales

En general existen dos categorías. En la primera, la célula es utilizada como un medio de antígeno tumoral y la identidad molecular específica de los antígenos no necesita ser conocida. En la segunda, antígenos específicos vacunales son designados para generar respuestas inmunes contra productos conocidos y específicos de un gen, los cuales son expresados por un tumor determinado. En medicina veterinaria, este tipo de vacunas han tenido una investigación limitada pero en un reporte reciente se describe que ha sido creada una vacuna utilizando células de linfoma combinadas con adyuvante Freund's, obteniendo una remisión en la inducción de la terapia farmacocitostática en pacientes con linfoma, sin embargo, otra investigación sugiere la posibilidad de que los efectos obtenidos hayan sido por el adyuvante administrado (Knapp, 2002; Biller y Dow, 2007).

b) Terapia con genes

La terapéutica con genes representa un área nueva de la Farmacología y se refiere a la introducción de un gen o genes dentro de una célula con la finalidad de tratar o prevenir el cáncer. Al respecto, Ogilvie *et al.*, (2006) cita oportunamente una investigación en la cual se utilizó el gen humano tirosinasa, mediante una vacunación xenogénea de DNA en perros con melanoma maligno avanzado, induciendo una respuesta inmune en este tipo de padecimiento y observando reacciones adversas mínimas en los pacientes, si éstas son comparadas con otros tipos de terapia.

En la actualidad, trabajos que estudian el ciclo de vida retroviral comenzaron a revolucionar el desarrollo de la terapia con genes. Estas investigaciones demostraron que los retrovirus pueden transferir DNA a las células para después ser integrado al genoma celular. Es así como un gran número de retrovirus han sido manipulados para actuar como vehículos en la liberación de genes. En adición, debido a la seguridad en la utilización de vectores virales para la liberación de genes, muchos investigadores han explorado la posibilidad de utilizar DNA desnudo (el desarrollo de una terapéutica con genes liberados en un plásmido bacteriano o lípido / DNA complejo) obteniendo algunos éxitos (Argyle, 2007).

El ciclo de replicación de muchos virus utiliza los mismos pasos celulares que son frecuentemente alterados en las células cancerosas. Este tipo de virus son selectivos al tumor siendo capaces de matar directamente a las células tumorales, además de desarrollar inmunidad hacia el tumor mediante la estimulación de la inmunidad propia del individuo y de sus respuestas adaptativas (Argyle, 2007).

En el cuadro 16, se presentan ejemplos de los vehículos utilizados para la liberación de genes (Argyle, 2007).

Cuadro 16. Sistemas de vectores en la terapia con genes.

Vectores Comentarios	
Vectores virales	
Oncovirus (retrovirus)	<ul style="list-style-type: none"> • Originalmente fueron el vehículo estándar • El gen es empaquetado dentro de las partículas de replicación efectiva mediante la utilización de una línea celular • La terapéutica con genes es integrada dentro del genoma de la célula huésped cuando el virus es liberado para la célula tarjeta • Los oncovirus son limitados mediante la imposibilidad para infectar células post-mitóticas
Lentivirus (retrovirus)	<ul style="list-style-type: none"> • Pueden infectar células post-mitóticas • El vector es construido en un empaque de línea celular y la terapéutica con genes citada, es integrada en el genoma de la célula huésped • Se han convertido en el mecanismo de liberación viral más popular • El gen es empaquetado dentro de un adenovirus de replicación incompetente • La expresión del gen se convierte en restos episomales cuando es liberado en la célula huésped • Pueden infectar un amplio rango de células mitóticas y post-mitóticas • Condicionalmente, la replicación de adenovirus ha sido estudiada como un vector oncolítico • Han ido ganando popularidad como vectores porque son potencialmente más seguros que los adenovirus
Virus adeno – asociados (AAVs)	<ul style="list-style-type: none"> • Infectan a una gran variedad de células de mamíferos pero su potencial se limita a la cantidad de DNA que pueden liberar
(Tomado de Argyle, 2007)	

Vectores	Comentarios
Vectores virales	
Virus adeno – asociados (AAVs) cont.	<ul style="list-style-type: none"> • La expresión en la célula huésped es episomal, pero la integración es posible en el hospedador natural
Vectores no virales	
DNA desnudo	<ul style="list-style-type: none"> • Es la manera más simple de liberar genes, en la cual el plásmido desnudo de DNA es inyectado directamente dentro del tumor • Los vectores se derivan de plásmidos bacterianos modificados mediante ingeniería genética • Puede ser utilizado en muchos tejidos, pero típicamente la eficiencia para la liberación es más baja que aquella para la liberación viral de genes
Bombardeo de partículas (arma génica)	<ul style="list-style-type: none"> • Es el acercamiento más sofisticado para la liberación de DNA desnudo • El plásmido de DNA es absorbido sobre partículas esenciales en la replicación • El helio es utilizado como una fuerza que motiva a estas partículas para penetrar a la célula o tejidos
DNA/Liposomas conjugados	<ul style="list-style-type: none"> • El DNA desnudo es envuelto con liposomas para mejorar el desarrollo continuo de endocitosis • Este proceso mejora la eficiencia en la liberación de genes
DNA/Ligandos conjugados	<ul style="list-style-type: none"> • Estos ligandos son utilizados para la tarjeta de DNA, específicamente para tejido tumoral

(Tomado de Argyle, 2007).

Los retrovirus pueden causar una mutagénesis por inserción, la cual se refiere a una transformación maligna. Sin embargo, el riesgo de transformación maligna se ha observado más por la exposición a radiaciones externas que en la utilización de retrovirus (Argyle, 2007).

8.6.5 NANOTECNOLOGÍA

La palabra nanotecnología es usada extensivamente para definir las ciencias y técnicas que se aplican a un nivel de nanoescala, que permite trabajar y manipular las estructuras moleculares y sus átomos. En definición, se describe que la nanotecnología es el estudio, diseño, creación, síntesis, manipulación y aplicación de materiales, aparatos y sistemas funcionales a través del control de la materia a nano escala, así como de la explotación de fenómenos y propiedades de la materia a nano escala (http://www.euroresidentes.com/Blogs/noticias-ano/archives/2007_04_01_archive.html)

Por lo que respecta a México, actualmente científicos de la UNAM desarrollan un nanosistema que permite transportar directamente núcleos radioactivos y agentes químicos citotóxicos a los tumores cancerosos. Se trata de nanoesferas hechas con sustancias orgánicas de origen vegetal que actúan directamente hacia el tumor los cuales, contienen en su interior cisplatino y en su superficie, núcleos radiactivos de Indio – 111. Esta combinación potencializa su efecto terapéutico y reduce los efectos tóxicos secundarios en el tejido sano. Las estructuras transportadoras se conocen como liposomas o nanoesferas lipídicas, siendo su tamaño promedio de 100 nanómetros en cuya superficie llevan cabellos de polímero (polietilenglycol), el cual actúa engañando al sistema inmunológico, de modo que permanecen en la circulación sanguínea durante más tiempo hasta que se acumulan en el tumor, dentro del cual liberan su efecto tóxico (Romero, 2007).

Luego de ser inyectadas y transitar por el cuerpo, las nanoesferas se acumulan en el tumor debido a cambios en la morfología vascular del tejido ante la presencia de la masa tumoral, permitiendo con ello un depósito de dosis del fármaco y de radiación localizada. Hasta el momento se ha trabajado con núcleos radioactivos de Indio – 111 (emisores de partículas gamma), aunque a futuro se pretende sustituirlos por núcleos de Holmio – 166, que es un emisor de partícula beta de gran alcance. Así mismo, se cuenta con un sistema estable, consistente y eficiente *in Vitro*, que combina Cisplatino en el interior con los núcleos radiactivos superficiales referidos (Romero, 2007).

Otra etapa descrita en esta investigación hecha por científicos de la UNAM, será la incorporación de anticuerpos monoclonales para hacer específico el proceso de

acumulación en el tumor, porque hasta ahora las nanoesferas simplemente se acumulan en la masa tumoral pero es necesario implementarles un vector específico para las células tumorales en cuestión (Romero, 2007).

Una nueva terapia con láser desarrollada en la Universidad de Stanford (EEUU) ha permitido matar las células cancerosas respetando a las sanas. El trabajo que han realizado en Stanford emplea nanotecnología, es decir, dispositivos microscópicos miles de veces más pequeños que una célula. En concreto, se han utilizado nanotubos de carbono y se ha aprovechado su capacidad para calentarse cuando son expuestos a la luz de un láser (Marco, 2005).

En experimentos iniciales se comprobó cómo una solución líquida que contuviese estos nanotubos se calentaba hasta los 70 grados centígrados en menos de dos minutos cuando se exponía a un rayo de luz láser cercano al infrarrojo. Este tipo de radiación es totalmente inocua para el tejido humano y el calor que generan los nanotubos es suficiente como para matar a una célula que los contenga (Marco, 2005).

Para ello se ha aprovechado que las células tumorales poseen una gran cantidad de receptores de folato en su superficie externa. Esta sustancia es un tipo de vitamina consumida con avidez por las neoplasias, una diferencia importante con respecto al resto de tejidos sanos del organismo (Marco, 2005).

Al recubrir los nanotubos de carbono con folato se consiguió que las propias células malignas lo incorporasen a su interior, algo que no ocurrió con las células sanas. La exposición al láser del líquido que contenía células malignas cargadas de nanotubos y células sanas que no los habían captado permitió 'matar' a las primeras rápidamente por calor. El resto, por el contrario, no se vieron afectadas (Marco, 2005).

Existen en realidad modos más interesantes de hacer que el tumor capte los nanotubos respetando al tejido sano, como por ejemplo anticuerpos dirigidos contra elementos específicos de la neoplasia (Marco, 2005).

En concreto, estos autores ya han comenzado a trabajar con un modelo experimental de linfoma en ratas para comprobar si mediante la simple exposición de la

piel del ratón a la luz láser, son capaces de matar células cancerosas una vez que se han incorporado los nanotubos de carbono (Marco, 2005).

Otra posibilidad es la inyección directa en la neoplasia, la cual sería expuesta a la luz cercana al infrarrojo destruyendo el tejido. Este método tan sencillo podría potencialmente eliminar los largos ciclos de las terapias farmacocitostáticas y radioterapias a las que son sometidos los pacientes con cáncer, afirman los investigadores (Marco, 2005).

9. MEDICINA COMPLEMENTARIA Y ALTERNATIVA PARA PACIENTES CON CÁNCER

La Sociedad Americana contra el Cáncer define a la Medicina Alternativa como aquella actividad en la que se pueden proporcionar métodos para prevenir, diagnosticar y tratar el cáncer, de forma paliativa. Por otro lado, la Medicina Complementaria se define como la aplicación de métodos de soporte en el tratamiento contra el cáncer sin que esta promueva la cura de la enfermedad, pero si puede ayudar en el control de los signos y en la ganancia de una mejor calidad de vida para el paciente (www.cancer.org/docroot/ETO/ETO_5.asp).

Ambas terapéuticas abarcan grupos diversos y a veces conjuntos de tratamientos controversiales que se alejan de la medicina tradicional. Por ejemplo, animales con cáncer reciben acupuntura, terapia manual (presión digital del acupunto), homeopatía o fitoterapia en adición a la terapia citotóxica, radioterapia o cirugía (Robinson, 2007).

9.1 MEDICINA BOTÁNICA (HERBOLARIA O FITOTERAPIA)

Debido a que las investigaciones de herbolaria en Medicina Veterinaria son limitadas, el Centro de Medicina Veterinaria (CVM) en conjunto con la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) han estipulado suplementos alimenticios (los cuales incluyen extractos de plantas). En este sentido, muchos productos herbolarios han demostrado modular la glicoproteína – P intestinal o las enzimas del citocromo P450 produciendo un interacción hierba – fármaco de una manera clínica importante (Robinson, 2007).

En el cuadro 17 se presenta una lista parcial de algunos agentes botánicos con actividad significativa anticáncer, sin embargo, la información en éste intenta describir varios compuestos botánicos que han sido utilizados en el tratamiento contra el cáncer (Robinson, 2007).

Cuadro 17. Compuestos botánicos con propiedades significativas anticáncer

Nombre y descripción	Efectos reportados en células cancerosas o modelos de sistemas	Precauciones y efectos adversos	Interacciones con otros fitoterápicos, drogas, alimentos o tratamientos
Aloe vera	Incrementa la función inmune, mediante la producción de IL – 1, TNF y mediante macrófagos	En obstrucción intestinal y gestación	El gel junto con hidrocortisona aplicados de manera tópica mejora la actividad antiinflamatoria
Artemisina (<i>Artemisia annua</i>)	Profunda actividad citotóxica contra las células tumorales, que muestra actividad antiangiogénica y apoptótica Citotóxico selectivo contra células cancerosas	Baja toxicidad excepto por reportes aislados de toxicidad neuronal en el tallo cerebral; los perros son especialmente sensibles a estos efectos	No debe ser combinada con radioterapia Puede utilizarse después de dos meses de la aplicación de radioterapia. Puede administrarse junto con la terapia citotóxica El jugo de uvas concentrado puede incrementar su absorción Altos niveles de antioxidantes pueden comprometer los efectos citotóxicos

Nombre y descripción	Efectos reportados en células cancerosas o modelos de sistemas	Precauciones y efectos adversos	Interacciones con otras hierbas, drogas, alimentos o tratamientos
Ginseng asiático (<i>Panax ginseng</i>)	Efectos antitumorales y estimulación en la inmunidad celular	En individuos hipertensos	Puede causar sobreestimulación e insomnio Debe tenerse especial precaución cuando se administra en conjunto con hipoglucemiantes orales, insulina y fenilzina Se han observado incrementos en los niveles de anticuerpos y promueve la función inmune después de la vacunación
Astragalus (<i>Astragalus membranaceus</i>)	Terapia de soporte en la administración de fármacos citotóxicos reduciendo los efectos adversos, promueve la función inmune, incrementa el tiempo de sobrevivencia	Puede producir hipotensión, diuresis, disnea, fatiga. La sobredosificación puede causar inmunosupresión	Puede potencializar la actividad de los fármacos antineoplásicos

Nombre y descripción	Efectos reportados en células cancerosas o modelos de sistemas	Precauciones y efectos adversos	Interacciones con otras hierbas, drogas, alimentos o tratamientos
Astragalus (<i>Astragalus membranaceus</i>) continuación...	En pacientes con radioterapia y terapia de fármacos antineoplásicos		
Sanguinaria (<i>Sanguinaria canadensis</i>)	Exhibe una respuesta diferencial antiproliferativa y apoptótica en células cancerosas. Inhibe la proliferación de células cancerosas en el carcinoma prostático humano	Se utiliza de manera tópica como escoriador	Existe sinergismo antibacteriano entre el zinc y la sanguinaria
Bromelia (<i>Ananas comosus</i>)	Estimula la respuesta inmune, reduce la inflamación e inhibe la metástasis	Usualmente es bien tolerada. Altas dosis pueden producir alteraciones gastrointestinales	Interactúa con la aspirina. Potencializa el riesgo de hemorragias

Nombre y descripción	Efectos reportados en células cancerosas o modelos de sistemas	Precauciones y efectos adversos	Interacciones con otras hierbas, drogas, alimentos o tratamientos
Uña de gato (<i>Uncaria tomentosa</i>)	Históricamente ha sido utilizado por nativos del amazonas para tratar tumores También se ha observado un efecto antioxidante	Puede inhibir la agregación plaquetaria; el alto contenido de taninos puede destruir los nutrientes o impedir la absorción de los mismos	Trabaja de manera sinérgica con setas medicinales que contienen extracto de zinc y nicotinamida para optimizar las acciones inmunoestimuladoras Puede inhibir el citocromo p450
Té verde o negro	Estimula la producción de células inmunes reduciendo el riesgo de padecer cáncer Tiene una acción inmune antitumoral mediante una inducción reactiva Inhibe los malestares orales provocados por la radioterapia	Afecta negativamente el desarrollo reproductivo del cerdo	Interfiere con las enzimas del citocromo p450, es por ello que puede limitar la absorción de otros medicamentos

Nombre y descripción	Efectos reportados en células cancerosas o modelos de sistemas	Precauciones y efectos adversos	Interacciones con otras hierbas, drogas, alimentos o tratamientos
Te verde o negro continuación...	de carcinomas induciendo mucositis oral Induce la transformación de la dioxina del receptor aryl hidrocarbano		

(Tomada de Argyle, 2007).

9.2 ACUPUNTURA

La Acupuntura veterinaria es una terapéutica desarrollada por los médicos chinos, hace más de dos mil años; donde el tratamiento consiste en la aplicación de agujas finas estériles en los puntos de acupuntura que se encuentran distribuidos sobre la superficie del cuerpo con una localización determinada. A este respecto se ha demostrado que cada acupunto presenta una alta concentración de terminaciones nerviosas, mastocitos, vasos linfáticos, capilares y vénulas, que cuando se ve estimulado se genera un efecto analgésico, antiinflamatorio e inmunoestimulante (Rodekohl, 2007).

La selección de los puntos de acupuntura se realiza a través de un diagnóstico enfocado a los principios de la medicina tradicional china y es individual para cada paciente (Rodekohl, 2007).

La estimulación mecánica con una aguja de acupuntura promueve la actividad de las estructuras nerviosas locales, cuya sinapsis se encuentra en la médula espinal y activa de esta manera las estructuras del SNC como son la médula espinal, tallo

encefálico, hipotálamo, tálamo y glándula pituitaria, las cuales liberan neurotransmisores que bloquean la información transmitida por nociceptores. El estímulo ascendente provoca la liberación de opiáceos endógenos que bloquean a nivel de la médula espinal la transmisión de estímulos aferentes de dolor (inhibición descendente) (Mejía, 2007).

Otra respuesta es el arco reflejo cutáneo-visceral, en donde el estímulo viaja por el axón de la neurona estimulada haciendo sinapsis con el soma de una neurona internuncial en las astas dorsales de la médula espinal, a partir de la cual se envía una respuesta motora por una neurona eferente, que emerge de las astas ventrales y llega hasta el órgano y/o víscera correspondiente. El efecto local de la inserción de una aguja de acupuntura causa una microlesión, que a su vez inicia una respuesta inflamatoria local. El evento es complejo, pero se puede resaltar que existen acciones importantes como son la liberación de histamina, leucotrienos, prostaglandinas y acetilcolina que causan una vasodilatación. Por otro lado, también se ha descrito que existe liberación de bradicinina y sustancia P que excitan a los nociceptores; además de favorecer la producción de sustancias quimiotácticas que atraen neutrófilos al sitio de lesión, donde éstos últimos liberan enzimas lisosomales. Esta liberación de bradicinina y sustancia P, también puede atraer monocitos que cumplen una función fagocítica, linfocitos que inician la producción de anticuerpos, linfoquinas y basófilos que prolongan la fase vasodilatadora (Rodekahr, 2002).

El tratamiento adyuvante del cáncer mediante esta técnica en perros y gatos, puede justificarse de la siguiente manera:

- Las masas tumorales adquieren energía y la obtienen por medio de la glucólisis, mecanismo por el cual aumenta la formación de ácido láctico como producto final, llevando a un cambio de pH en el tejido.
- Las mismas células tumorales mantienen su pH normal al bombear el ácido láctico hacia fuera de ellas.
- El pH en el microentorno alrededor del tumor y en el espacio intercelular puede alterar el programa de apoptosis natural.
- La deficiencia latente de oxígeno en el tejido tumoral produce la activación de un gen que codifica a una proteína, quien a su vez forma transportadores para la

inclusión de azúcar y la enzima exoquinasa para su metabolismo (Rodekahr, 2003).

De lo anterior se puede concluir, que el combate de los factores anteriormente mencionados y que producen la acidificación del tejido, puede mejorar la situación tisular y generar un ambiente desfavorable para la masa tumoral. Además como ya fue citado, la acupuntura produce efectos analgésicos, antiinflamatorios e inmunoestimulantes, siendo esas cualidades útiles en el tratamiento del paciente con cáncer (Rodekahr, 2003); por lo que a continuación se hace mención de las ventajas que posee la acupuntura:

- Disminución de efectos tóxicos secundarios como problemas gastrointestinales y leucopenias debidos a la administración de fármacos antineoplásicos y/o aplicación de radioterapia.
- Reducción de edema en las extremidades.
- Disminución en la presentación de disnea
- Mayor relajación y menor ansiedad del paciente
- Efecto antiemético en el tratamiento con fármacos citotóxicos
- Aumento de las células NK
- Incremento de linfocitos T en la sangre periférica
- Mayor producción de interferón e interleucina 2
- Acelera el proceso de cicatrización
- Efecto analgésico post-quirúrgico en combinación con herbolaria y aplicación epidural de morfina.

10. CONCLUSIONES

La Farmacología Veterinaria, la Farmacología clínica y la oncología veterinaria, son campos científicos que crecen velozmente y aunque existen textos que agotan tales temas, esta obra es un recurso valioso en el desarrollo de estudiantes y profesionales del área.

La información documental obtenida en la presente tesis, ha buscado proporcionar un núcleo de información básica, accesible y pertinente a la práctica clínica acerca de la Oncología Veterinaria, haciendo especial énfasis en las principales terapias oncológicas que son utilizadas de rutina en la actualidad. Así mismo, se describen terapéuticas que no han sido implementadas en nuestro país pero que son indispensables para proporcionar un diagnóstico eficaz y oportuno hacia nuestros pacientes veterinarios, con la finalidad de aplicar el y/o los tratamientos necesarios para hacer posible la remisión total o parcial de la enfermedad, sin embargo, existen enfermedades neoplásicas que no permiten estas remisiones y es aquí en donde la Medicina Veterinaria se ve limitada a proporcionar una buena calidad de vida a los pacientes.

La información obtenida, también proporciona detalles prácticos acerca de la terapéutica farmacocitostática y las pautas de seguridad que deben seguir los médicos oncólogos, ya que es creciente el número de clínicas veterinarias que administran fármacos citotóxicos.

Con esto se pretende que esta tesis contribuya a la formación de un criterio, para la resolución de problemas clínicos en los que el alumno y profesional participan activamente en el campo de trabajo de nuestra carrera. En el área del proceso e enseñanza – aprendizaje, se logran proporcionar al estudiante, los elementos necesarios para realizar el diagnóstico y tratamiento del cáncer en los perros y gatos. También con la redacción de esta investigación documental, se presenta un apoyo para el Médico Veterinario Zootecnista, en el que encuentre una recopilación de los tópicos más importantes y actuales de las terapias oncológicas utilizadas en la clínica de pequeñas especies.

Por lo expuesto anteriormente, se puede concluir que la presente tesis cumple con el apoyo del proceso de enseñanza aprendizaje de nuestra facultad y de nuestra universidad.

11. ANEXO 1

En el presente documento de tesis se agrega este anexo, con la finalidad de que el estudiante y profesional de la Medicina Veterinaria tengan una mejor visualización de los principales protocolos que pueden ser empleados en la terapéutica farmacocitostática, ya que en la mayoría de las ocasiones el MVZ dedicado a la clínica de perros y gatos solamente sugiere la administración única de un citostático.

La información aquí presentada fue obtenida a partir de los protocolos utilizados en el Centro Médico Veterinario de la Universidad de Minnesota documento publicado por Plumb (2006), a partir del cual se realizó la transcripción de los mismos. Sin embargo, existe una considerable y permanente investigación clínica en oncología veterinaria es por esto que se hace la recomendación de consultar bibliografía actualizada, ya que los protocolos terapéuticos para los animales con cáncer experimentan modificaciones continuas.

PROTOCOLO DOXORRUBICINA – CARBOPLATINO

Semana 1 – Doxorubicina 30 mg/m² IV

Semana 2 – Hemograma completo

Semana 4 – Carboplatino 300 mg/m² IV

Semana 5 – Hemograma completo

Semana 7 – Doxorubicina 30 mg/m² IV

Semana 8 – Hemograma completo

Semana 10 – Carboplatino 300 mg/m² IV

Semana 11 – Hemograma completo

Semana 13 – Doxorubicina 30 mg/m² IV

Semana 14 – Hemograma completo

Semana 16 – Carboplatino 300 mg/m² IV

Semana 17 – Hemograma completo

PROTOCOLO DOXORRUBICINA – CICLOFOSFAMIDA

Semana 1 – Doxorubicina 30 mg/m² IV

Ciclofosfamida 200 – 250 mg/m² PO dividida durante 2 – 4 días,
comenzando el día 3

Semana 2 – Hemograma completo

Semana 4 – Doxorubicina 30 mg/m² IV

Ciclofosfamida 200 – 250 mg/m² PO dividida durante 2 – 4 días,
comenzando el día 3

Semana 5 – Hemograma completo

Semana 7 – Doxorubicina 30 mg/m² IV

Ciclofosfamida 200 – 250 mg/m² PO dividida durante 2 – 4 días,
comenzando el día 3

Semana 8 – Hemograma completo

Semana 10 – Doxorubicina 30 mg/m² IV

Ciclofosfamida 200 – 250 mg/m² PO dividida durante 2 – 4 días,
comenzando el día 3

Semana 11 – Hemograma completo

Semana 13 – Doxorubicina 30 mg/m² IV

Ciclofosfamida 200 – 250 mg/m² PO dividida durante 2 – 4 días,
comenzando el día 3

Semana 14 – Hemograma completo

PROTOCOLO DOXORRUBICINA

Semana 1 – Doxorubicina 30 mg/m² IV

Semana 2 – Hemograma completo

Semana 4 – Doxorubicina 30 mg/m² IV

Semana 5 – Hemograma completo

Semana 7 – Doxorubicina 30 mg/m² IV

Semana 8 – Hemograma completo

Semana 10 – Doxorubicina 30 mg/m² IV

Semana 11 – Hemograma completo

Semana 13 – Doxorubicina 30 mg/m² IV

Semana 14 – Hemograma completo

PROTOCOLO CARBOPLATINO

Cada 3 semanas: carboplatino 300 mg/m² IV, hacer hemograma completo 10 – 14 días después. Repetir el esquema por un total de 4 ciclos de tratamiento.

PROTOCOLO CISPLATINO – DOXORRUBICINA

Semana 1

Día 1 – Cisplatino 50 mg/m² IV (aplicación del tratamiento dentro del hospital)

Diuresis 18.3 ml/Kg durante 4 h pretratamiento y 2 h postratamiento

Día 2 – Doxorubicina 15 mg/m² IV. (aplicación del tratamiento dentro del hospital)

Semana 2 – Hemograma completo

Semana 3 – Sin tratamiento farmacocitotóxico

Semana 4

Día 1 – Cisplatino 50 mg/m² IV (aplicación del tratamiento dentro del hospital)

Diuresis 18.3 ml/Kg durante 4 h pretratamiento y 2 h postratamiento

Día 2 – Doxorubicina 15 mg/m² IV (aplicación del tratamiento dentro del hospital)

Semana 5 – Hemograma completo

Semana 6 – Sin tratamiento farmacocitotóxico

Semana 7

Día 1 – Cisplatino 50 mg/m² IV (aplicación del tratamiento dentro del hospital)

Diuresis 18.3 ml/Kg durante 4 h pretratamiento y 2 h postratamiento

Día 2 – Doxorubicina 15 mg/m² IV (aplicación del tratamiento dentro del hospital)

Semana 8 – Hemograma completo

Semana 9 – Sin tratamiento farmacocitotóxico

Semana 10

Día 1 – Cisplatino 50 mg/m² IV (aplicación del tratamiento dentro del hospital)

Diuresis 18.3 ml/Kg durante 4 h pretratamiento y 2 h postratamiento

Día 2 – Doxorubicina 15 mg/m² IV (aplicación del tratamiento dentro del hospital)

Semana 11 – Hemograma completo, perfil renal y urianálisis

Medicación antiemética:

- a) Butorfanol 0.4 mg/Kg IM 30 minutos antes de administrar cisplatino
- b) Metoclopramida 0.2 – 0.4 mg/Kg/8 h PO

Medicación antidiarreico:

- a) Sulfasalacina 6.75 – 12.5 mg/Kg/6 h PO

PROTOCOLO COP (CICLOFOSFAMIDA – VINCRISTINA – PREDNISONA)

Semana 1 – Comenzar prednisona 1 mg/Kg/día PO durante 1 mes y luego día por medio (continuar durante todo el tratamiento)

Vincristina 0.75 mg/m² IV

Ciclofosfamida 200 – 250 mg/m² PO, dividido durante 2 – 5 días

Semana 2 – Vincristina 0.75 mg/m² IV

Semana 3 – Vincristina 0.75 mg/m² IV

Semana 4 – Vincristina 0.75 mg/m² IV

Ciclofosfamida 200 – 250 mg/m² PO, dividido durante 2 – 5 días

Semana 7 – Continuar como en la semana 4 y reducir prednisona cada 48 h

Continuar este ciclo durante 1 año. Comenzar a retirar la prednisona luego de 12 meses

PROTOCOLO COPA (Felinos)

Semana 1 – Prednisona oral diaria hasta semana 7

Vincristina (0.65 mg/m²) IV (aplicación del tratamiento dentro del hospital) y ciclofosfamida 200 mg/m² Po durante 2 – 4 días

Semana 2 – Vincristina 0.65 mg/m²

Hemograma completo

Semana 3 – Vincristina 0.65 mg/m²

Semana 4 – Vincristina 0.65 mg/m² y ciclofosfamida 200 mg/m²

Semana 5 – Hemograma completo y perfil renal

Semana 6 – Sin terapia farmacocitotóxica

Semana 7 – Doxorrubicina 25 mg/m², reducir prednisona durante 2 semanas

Semana 8 – Hemograma completo y perfil renal

Semana 10 – Doxorrubicina 25 mg/m²

Semana 11 – Hemograma completo y perfil renal

Semana 10 – Doxorrubicina 25 mg/m²

Semana 11 – Hemograma completo y perfil renal
Semana 13 – Doxorrubicina 25 mg/m²
Semana 16 – Doxorrubicina 25 mg/m²
Semana 19 – Doxorrubicina 25 mg/m²
Semana 20 – Hemograma completo y perfil renal
Semana 22 – Doxorrubicina 25 mg/m²
Semana 25 – Doxorrubicina 25 mg/m²
Semana 26 – Hemograma completo y perfil renal

PROTOCOLO WISCONSIN MADISON (CORTO)

Semana 1 – Vincristina 0.7 mg/m² IV
 Asparaginasa 400 UI/Kg IV
 Prednisona 2 mg/Kg/ día PO
Semana 2 – Ciclofosfamida 250 mg/m² IV
 Prednisona 1.5 mg/Kg/día PO
Semana 3 – Vincristina 0.7 mg/m² IV
 Prednisona 1 mg/Kg/día PO
Semana 4 – Doxorrubicina 30 mg/m² IV
 Prednisona 0.5 mg/Kg/día PO
Semana 6 – Vincristina 0.7 mg/m² IV
Semana 7 – Ciclofosfamida 250 mg/m² IV
Semana 8 – Vincristina 0.7 mg/m² IV
Semana 9 – Doxorrubicina 30 mg/m² IV
Semana 11 – Vincristina 0.7 mg/m² IV
Semana 13 – Ciclofosfamida 250 mg/m² IV
Semana 15 – Vincristina 0.7 mg/m² IV
Semana 17 – Doxorrubicina 30 mg/m² IV
Semana 19 – Vincristina 0.7 mg/m² IV
Semana 21 – Ciclofosfamida 250 mg/m² IV
Semana 23 – Vincristina 0.7 mg/m² IV
Semana 25 – Doxorrubicina 30 mg/m² IV

Todas las aplicaciones son suspendidas luego de la semana 25 si hay remisión completa.
El hemograma completo se realiza previo a cada tratamiento; si los neutrófilos son <2000/ μ l, aguardar 5 – 7 días y repetir hemograma completo.

Si la ciclofosfamida induce cistitis hemorrágica estéril, suspender y cambiar por clorambucilo (1.4 mg/Kg PO)

La tasa de remisión completa es del 93%, la revisión mediana es de 13 meses.

Para todos los tratamientos, administrar 400 UI/Kg de asparaginasa con cada inyección de vincristina hasta alcanzar la remisión completa.

MITOXANTRONA

Semana 1 – Mitoxantrona 6 mg/m² IV (aplicación del tratamiento dentro del hospital)

Semana 2 – Hemograma completo

Semana 4 – Mitoxantrona 6 mg/m² IV (aplicación del tratamiento dentro del hospital)

Semana 5 – Hemograma completo

Semana 7 – Mitoxantrona 6 mg/m² IV (aplicación del tratamiento dentro del hospital)

Semana 8 – Hemograma completo

Semana 10 – Mitoxantrona 6 mg/m² IV (aplicación del tratamiento dentro del hospital)

Semana 11 – Hemograma completo

Semana 12 – Mitoxantrona 6 mg/m² IV (aplicación del tratamiento dentro del hospital)

Semana 13 – Hemograma completo

PROTOCOLO VCP (VINBLASTINA – CICLOFOSFAMIDA – PREDNISONA)

Semana 1 (día 1) – Comenzar con prednisona 1 mg/Kg/día Po durante 30 días, luego día por medio (continuar durante todo el tratamiento). Vinblastina 2 mg/m² IV

Semana 2 (día 10) – Hemograma completo, si > 4500 nadires, 3000 neutrófilos y 60000 plaquetas, administrar ciclofosfamida 200 – 250 mg/m² PO dividido durante 2 – 4 días

Semana 3 (día 21) – Vinblastina 2 mg/m² IV

Semana 5 (día 31) – Hemograma completo a los 10 días de la terapia farmacocitotóxica, Si > 4500 nadires, 3000 neutrófilos y 60000 plaquetas, administrar Ciclofosfamida 200 – 250 mg/m² PO dividido durante 2 – 4 días

Semana 7 (día 42) – Vinblastina 2 mg/m² IV

Semana 9 – Hemograma completo, si > 4500 nadires, 3000 neutrófilos y 60000 plaquetas, administrar ciclofosfamida 200 – 250 mg/m² PO dividido durante 2 – 4 días

Semana 11 – Vinblastina 2 mg/m² IV

Semana 13 – Hemograma completo, si > 4500 nadires, 3000 neutrófilos y 60000 plaquetas, administrar ciclofosfamida 200 – 250 mg/m² PO dividido durante 2 – 4 días

Semana 15 – Vinblastina 2 mg/m² IV

Semana 17 – Hemograma completo, si > 4500 nadires, 3000 neutrófilos y 60000 plaquetas, administrar ciclofosfamida 200 – 250 mg/m² PO dividido durante 2 – 4 días

Semana 19 – Vinblastina 2 mg/m² IV

Semana 21 – Hemograma completo, si > 4500 nadires, 3000 neutrófilos y 60000 plaquetas, administrar ciclofosfamida 200 – 250 mg/m² PO dividido durante 2 – 4 días

Semana 23 – Vinblastina 2 mg/m² IV

Semana 25 – Hemograma completo, si > 4500 nadires, 3000 neutrófilos y 60000 plaquetas, administrar ciclofosfamida 200 – 250 mg/m² PO dividido durante 2 – 4 días

Continuar este ciclo durante 6 – 8 meses. Comenzar la reducción gradual de la prednisona.

12. ANEXO 2

Debido a que la terminología utilizada en Oncología Veterinaria es muy extensa, a continuación se presenta un glosario de los términos comúnmente empleados en esta área de estudio, que para el presente documento se enlistan en orden alfabético.

Acromegalia: alargamiento anormal de las extremidades causado por un crecimiento excesivo del tejido conectivo y un aumento del crecimiento aposicional de los huesos, debido al incremento en la secreción de la hormona del crecimiento que puede deberse a la administración de ciertos fármacos. Se observa endurecimiento de los rasgos faciales, ensanchamiento de los espacios interdentes, piel gruesa con crecimiento excesivo de pelo y ruidos respiratorios.

Amiloide: Sustancia proteínica patológica, depositada entre las células en diversos tejidos y órganos del cuerpo la cual da origen a amplias manifestaciones clínicas; aparece como una sustancia extracelular amorfa, eosinofílica y hialina que, con su acumulación progresiva, invade y produce atrofia por presión de las células adyacentes. Como el depósito de amiloide aparece insidiosamente, su identificación clínica depende, finalmente, de la identificación morfológica de esta sustancia distintiva en muestras apropiadas de biopsias. Para diferenciar esta sustancia de otros depósitos hialinos se utiliza la tinción de rojo congo.

Anaplasia: es una disminución en la diferenciación celular o bien una diferenciación celular atípica.

Aneuploide: célula que presenta una (s) serie (s) desequilibrada (s) de cromosomas.

Angiogénesis tumoral: inducción al crecimiento de los vasos sanguíneos a partir del tejido que los rodea para formar un tumor sólido debido a la producción de un factor químico que es liberado por las células tumorales

Anisocitosis: Diferencia de tamaños celulares de un mismo tipo celular. En Oncología, se describe que son células redondas o poligonales generalmente asociadas con tumores epiteliales y hematológicos; por otro lado, células con formas de uso, usualmente son relacionadas con tumores mesenquimatosos.

Anisocariosis: desigualdad en el tamaño del núcleo de las células.

Aplasia: desarrollo defectuoso celular, que puede manifestarse como la ausencia completa de un órgano o tejido, debido a una falla en el desarrollo.

Braquiterapia: técnica en la que las fuentes de radiactividad se aplican directamente en el área a tratar. La corta distancia entre el foco de radiación y el tumor provoca una disminución rápida de la dosis cuando se aleja de la fuente. Esto permite la administración de altas dosis de radiación sobre las estructuras que soportan el tumor mientras se reduce la afectación del tejido sano adyacente.

Braquiterapia intersticial (curieterapia): se usa para pequeñas lesiones que no se pueden escindir completamente y para tumores cutáneos operables en que no se pueden distinguir los bordes y que tienen una alta posibilidad de recidiva. La fuente de radiación generalmente es iridio – 192.

Braquiterapia superficial (plesioterapia): es un tratamiento curativo para lesiones superficiales de piel, como carcinomas *in situ* y lesiones iniciales de carcinoma epidermoide menores de 2 mm de grosor. La mínima distancia entre la fuente de radiación y las células tumorales se consigue utilizando un marcador radiofarmacéutico que se administra sistémicamente. La irradiación es entonces selectiva para los tejidos que concentran el radioisótopo. Las aplicaciones clínicas de este tipo de terapia incluyen yodo – 131 radiactivo para el tratamiento de hipertiroidismo felino y tumores de tiroides funcionales en perros y gatos; por otro lado también se ha utilizado fósforo – 32 en procesos mieloproliferativos y linfoproliferativos; así también se ha descrito la utilidad del estroncio – 90 en casos de metástasis de tumores óseos.

Cáncer: se refiere a una neoplasia maligna.

Displasia: desarrollo anormal de un tejido. Es un cambio no adaptado en la apariencia celular debido a una pérdida de la uniformidad en una célula y la pérdida en la orientación de la arquitectura. Generalmente se reconoce como una lesión premaligna pero no todas las lesiones displásicas pueden resultar en una neoplasia.

Desmoplastia (scirrhous): es una respuesta a una abundante proliferación fibroblástica con formación de colágena la cual puede ocurrir en algunos cánceres invasivos malignos.

Dosis máxima tolerada (MTD): la dosis máxima recomendada de un agente antineoplásico basada en su toxicidad.

Estroma: tejido que forma la sustancia de sostén de un órgano

Euploide: célula que presenta una (s) serie (s) equilibrada (s) de cromosomas.

Fraccionamiento: las dosis altas totales de radioterapia que pueden ser divididas en fracciones más pequeñas, lo que permite la regeneración selectiva de los tejidos sanos durante el curso de la radioterapia.

Genotipo: Composición genética de un organismo

Hiperplasia: es el aumento en el tamaño de un órgano o tejido debido a un incremento en el número de células no neoplásicas.

Hiperplasia fisiológica: ocurre como respuesta a estímulos fisiológicos conocidos.

Hiperplasia patológica: se debe a un exceso de factores de crecimiento, sin embargo la causa específica de esto aún es desconocida.

Hipertrofia: es el incremento en el tamaño de un órgano o tejido debido a un aumento en el tamaño de las células. Los tipos de células que son incapaces de una proliferación celular (como las neuronas) o las que tienen limitada la habilidad de replicación (como en el músculo esquelético y cardíaco) pueden tener hipertrofia debido a un estímulo trófico.

In situ: es un término utilizado en Oncología que denota malignidad, usualmente limitado a lesiones de origen epitelial las cuales aún no han invadido confines naturales de las membranas.

Metaplasia: es la transformación anormal de un tejido diferenciado de cierto tipo a un tejido diferenciado pero de otro tipo. No es una condición neoplásica y puede ser reversible o simplemente no progresar más.

Microangiopatía: trastorno que afecta a los vasos sanguíneos pequeños.

Mucositis de la cavidad oral (farínge y / o esófago): puede ocurrir cuando tumores de la región de la cabeza y nuca son irritados mediante la radioterapia. Suele aparecer dos o tres semanas después de la aplicación de ésta y puede ser controlada mediante la utilización de soluciones 1:1 de salina fisiológica y peróxido de hidrógeno, además de la administración de antibióticos sistémicos y corticosteroides, con la finalidad de reducir la infección y la inflamación.

Mutación: alteración genética

Nadir: el punto en el tiempo después de la terapia farmacocitotóxica en la cual ocurre un conteo más bajo de glóbulos blancos en la sangre.

Neoplasia: es el crecimiento anormal de un tejido, el cual no responde a mecanismos de control normales. Esta puede ser maligna o benigna.

Oncogen: gen capaz de inducir una o más características de las células cancerígenas.

Paliación: este término es utilizado en Oncología para definir alguna terapia o fármaco que se maneja exclusivamente para aliviar la signología del cáncer.

Pleomorfismo: presentación de múltiples formas, tamaños y figuras de células y núcleos.

Proto – oncogen: gen celular normal que puede convertirse en un oncogen

Quiescente: estadio celular de reposo especializado en donde el DNA se encuentra intacto.

Recidiva: recurrencia o recaída de una enfermedad.

Retrovirus: virus que se replica haciendo una copia de DNA de su genoma RNA mediante transcripción inversa.

Scintigrafía: técnica empleada en medicina nuclear que utiliza marcadores radiofarmacéuticos, los cuales son administrados por vía intravenosa. Estos se acumulan en las partes del cuerpo en donde se ha perdido la integridad del órgano u órganos que son afectados por el cáncer.

Teleterapia: en esta terapia, también denominada radioterapia externa, la distancia entre la fuente de radiación y el paciente (50 – 100 cm) permite administrar una dosis radiactiva relativamente uniforme a un volumen tisular grande. A este respecto, cuanto más alta sea la energía de la radiación, más significativo será el efecto sobre estructuras superficiales (piel y tejido subcutáneo), así mismo también será mayor la penetración del rayo.

Topoisomerasa: Enzima que cataliza la ruptura reversible y reunificación de las hebras de DNA.

Tumor: cualquier masa o protuberancia de tejido que puede o no ser neoplásica.

Virus tumoral: virus capaz de causar cáncer en animales o humanos.

Xerostomía: sequedad de la boca debida a la incapacidad de secretar saliva.

Xenogeneico: elemento producido por un cuerpo extraño u originado fuera del organismo.

13. LITERATURA CITADA

1. Alberts, B., *et al.* Introducción a la biología celular. Médica Panamericana. 2ª ed. 2004.
2. Álvarez, B. F. Oncología Veterinaria Módulo 8 Alteraciones Sanguíneas y Oncológicas. Diplomado presencial AMMVEPE. México. 2004.
3. Álvarez, B., F. Citología práctica en el diagnóstico del cáncer. Memorias del Curso Interasociaciones sobre Oncología en Pequeñas Especies. 30, 31 de Julio y 1 de Agosto. Centro Médico Siglo XXI, Cd de México. 2001.
4. Argyle, D. F., Nasir, L. Pathophysiology of cellular regulation, cell death, and cancer. *Veterinary Pathophysiology* . Chapter 2. Edited by Dunlop, R. H., Malbert, C. H. Blackwell Publishing. 2004.
5. Argyle, D. J. Molecular / Targeted Therapy of Cancer chapter 14 in in Small animal clinical oncology. Whithrow, S y Vail, D. Fourth edition. Saunders Elsevier. 2007.
6. Arzate, B. A., Arias, C. L., y Méndez, A., R. E. Capítulo 7. Imagenología. Diplomado a Distancia en Medicina, Cirugía y Zootecnia en Perros y Gatos. Universidad Nacional Autónoma de México. 2006.
7. Biller, B. J. and Dow, S. Immunotherapy cancer chapter 13 in Small animal clinical oncology. Whithrow, S y Vail, D. Fourth edition. Saunders Elsevier. 2007.
8. Chabner, B.A., Ryan, D.P, Paz-Ares, L., García-Carbonero, R. y Calabresi, P. Fármacos antineoplásicos. Capítulo 52 En: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ª edición. Editorial McGraw – Hill. Interamericana. México. 2003.
9. Chu, E. y Sartorelli, A. C. Quimioterapia del Cáncer. Capítulo 55 En: Farmacología básica y clínica. 9ª edición. Editorial Manual Moderno. Colombia. 2005.
10. Chun, R; Garret, L. D y Vail, D. Cancer chemotherapy chapter 11 in Small animal clinical oncology. Whithrow, S y Vail, D. Fourth edition. Saunders Elsevier. 2007.

11. Cullen, J. M., Page, R., and Misdorp, W. An Overview of Cancer Pathogenesis, Diagnosis, and Management. Chapter 1 In: Meuten, D. J. Editor. Tumors in domestic animals. Blackwell Publishing Company. 4th edition. 2002.
12. Devauchelle, P. Prólogo En Quimioterapia anticancerosa. 2004. Editorial Masson. Barcelona España. 2004.
13. Forrest, Lisa. Diagnostic Imaging in Oncology chapter 6 in Small animal clinical oncology. Whithrow, S y Vail, D. Fourth edition. Saunders Elsevier. 2007.
14. Fossum, T. W. Biomateriales, Sutura y Hemostasia capítulo 9 en Cirugía en Pequeños Animales. Intermédica. 2002.
15. Fuentes, H.V.O. Farmacología Veterinaria. 3^a edición. Centro Universitario de los Altos. Universidad de Guadalajara. México. 2002.
16. García, C. L. A. Fisiopatología tumoral. Memorias del Curso Interasociaciones sobre Oncología en Pequeñas Especies. 30, 31 de Julio y 1 de Agosto. Centro Médico Siglo XXI, Cd de México. 2001.
17. Gilson, S. y Page, R. Principles of oncology. Chapter 24. Manual of Small Animal Practice. Birchard y Sherding. Saunders. 2000.
18. Hahn, K. Veterinary Oncology. Butterworth Heinemann. 2002.
19. Hernández, I. y Ruíz, G. Farmacología para Médicos Veterinarios Zootecnistas. UNAM. FES – C. 2006
20. Hohenhaus, A. E., Peaston, A. E., y Maddison, J. E. Quimioterapia oncológica. Capítulo 14 en Farmacología clínica en pequeños animales. Editorial Intermédica. Argentina. 2004.
21. Kitchell, B.E. Farmacología de la quimioterapia del cáncer. Fármacos antivirales. Capítulo 44 En: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Editorial Mc Graw – Hill. Interamericana. España. 2002.
22. Knapp, D. W. Immunotherapy and biologic response modifiers chapter 28 in Cancer in dogs and cats, medical and surgical management. Morrison, W. B. Teton NewMedia. 2nd edition. 2002.
23. Kusewitt, D., Rush, L. Neoplasia and Tumor Biology chapter 6 in Pathologic basis of veterinary disease. McGavin, D. M., Zachary, J. Mosby Elsevier. Fourth Edition. 2007.
24. Lanore, D., y Delprat, Ch. Quimioterapia anticancerosa. Editorial Masson. Barcelona España 2004.

25. LeCouteur, R. A., Dickinson, P. J. Biopsia cerebral. Capítulo 78 en Tratado de Medicina Interna Veterinaria. Ettinger, S. J y Feldman, E. C. Elsevier Saunders. 2007.
26. Lucroy. M. D. Photodynamic therapy, section C, chapter 15 Miscellaneous treatments for solid tumors in Small animal clinical oncology. Whithrow, S y Vail, D. Fourth edition. Saunders Elsevier. 2007.
27. MacNeill, A. L. y Alleman, A. R. Citología de órganos internos. Capítulo 85 en Tratado de Medicina Interna Veterinaria. Ettinger, S. J y Feldman, E. C. Elsevier Saunders. 2007.
28. Magne, M. L. Photodynamic therapy chapter 29 in in Cancer in dogs and cats, medical and surgical managment. Morrison, W. B. Teton NewMedia. 2nd edition. 2002.
29. Malinowski, C. Canine and feline nasal neoplasia. Clinical Techniques in Small Animal Practice. 21 (2) : 89 – 94. 2006.
30. Martin, T. Farmacología de la quimioterapia del cáncer. Fármacos antivirales. Capítulo 44 En: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Editorial McGraw – Hill. Interamericana. España. 2002.
31. Martínez, E. Mastocitoma Cutáneo Canino: Un reto para el Médico Veterinario. Dpto. Patología Animal II; Hospital Clínico Veterinario; Facultad de Veterinaria de Madrid. pp 1 – 12. 2003.
32. Mejía, P. E. Bases científicas de la analgesia proporcionada por la acupuntura en pequeñas especies (estudio recapitulativo). Tesis de Licenciatura. FESC. UNAM. 2007.
33. Miranda, E. Efecto del clorhidrato de naloxona sobre el electrocardiograma (ECG) de perros adultos sedados con xilacina y buprenorfina. Tesis de Licenciatura. FESC. UNAM. 2007.
34. Moore, A. S. Quimioterapia práctica. Capítulo 179 en Tratado de Medicina Interna Veterinaria. Ettinger, S. J y Feldman, E. C. Elsevier Saunders. 2007.
35. Morris, J, y Dobson, J. Oncología en pequeños animales. Editorial Intermédica. Buenos Aires Argentina. 2002.
36. Núñez, O. L *et al.* Medicina de laboratorio. Capítulo 4. Métodos y técnicas de diagnóstico. Diplomado a Distancia en Medicina, Cirugía y Zootecnia en Perros y Gatos. Universidad Nacional Autónoma de México. 2006.

37. Ocampo, C.L, Sumano, L.H., y Cárdenas, G.P. Manual de Farmacología Clínica para pequeñas especies. FMVZ. UNAM. México. 2004.
38. Ogilvie, G., Moore, A., and Kirpensteijn, F. Top ten advances in veterinary oncology. World Congress WSAVA Praga, Rep. Checa. pp 567 – 568. 2006.
39. Ogilvie, G; Moore, A. Manejo del paciente canino oncológico. Guía práctica para la atención compasiva. Volumen 1. Intermédica. 1ª ed. 2008.
40. Pérez, P. Atlas de Anatomía Radiográfica: órganos digestivos abdominales y tránsito gastrointestinal en el perro adulto. Tesis de Licenciatura. FESC. UNAM. 2007.
41. Plumb, D.C. Manual de Farmacología Veterinaria. 5ª edición. Editorial Intermédica. Argentina. 2006.
42. PLM. Edición 51. Editorial Thompson. México. 2005a.
43. PLM. Edición 53. Editorial Thompson. México. 2007a.
44. Poteet, B. A. Medicina nuclear Veterinaria. Capítulo 100 en Tratado de Medicina Interna Veterinaria. Ettinger, S. J y Feldman, E. C. Elsevier Saunders. 2007.
45. Robbins, M. R., *et al.* Compendio de patología estructural y funcional. Elsevier Saunders. 7ª ed. 2007.
46. Robinson, N. Complementary and Alternative Medicine for patients with cancer chapter 17 in Small animal clinical oncology. Whithrow, S y Vail, D. Fourth edition. Saunders Elsevier. 2007.
47. Rodekhor, S. Acupuntura y Homeopatía como terapéuticas complementarias en la oncología de las pequeñas especies. Memorias del XXIV Congreso Nacional De Medicina Veterinaria en Pequeñas Especies. 2003 Mayo 11-15. Puebla Puebla. México: Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Pequeñas Especies, 2003.
48. Rodekhor, S. Acupuntura y Homeopatía en las pequeñas especies; bases científicas y clásicas terapéuticas complementarias. Memorias del XXIII Congreso Nacional De Medicina Veterinaria en Pequeñas Especies. 2002. Junio 05 – 09. Ixtapa Zihuatanejo, Guerrero. México: Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Pequeñas Especies, A. C, 2002.
49. Rodekhor, S. La acupuntura en la práctica diaria del MVZ de pequeñas especies, Asamblea mensual AMMVEPE. Noviembre, 2007.

50. Rogers, K. S, y Coppoc, G. L. Chemotherapy of neoplastic diseases. Blackwell publishing. 8th edition. USA. 2001.
51. Romero, L. Prueban tratamiento de cáncer con nanoesferas. Gaceta UNAM, Ciudad Universitaria. Enero de 2007, número 3951.
52. Rosenthal, R, C. Veterinary oncology secrets. Hanley and Belfus, Inc., Medical publishers. USA. 2001.
53. Ruiz, C.J.G., y Hernández, A.I. Farmacología para Médicos Veterinarios Zootecnistas. Editorial UNAM. México. 2005.
54. Salmon, S.E., y Sartorelli, A.C. Quimioterapia del cáncer. Capítulo 55 En: Farmacología Básica y Clínica. 7^a edición. Editorial El Manual Moderno. México. 1999.
55. Soberanes, F. F. Acercamiento al paciente con cáncer. Memorias del Curso Interasociaciones sobre Oncología en Pequeñas Especies. 30, 31 de Julio y 1 de Agosto. Centro Médico Siglo XXI, Cd de México. 2001.
56. Sumano, L.H., y Ocampo, C.L. Farmacología Veterinaria. 3^a edición. Editorial McGraw – Interamericana. México. 2006.
57. Theón, A. P. Radioterapia práctica. Capítulo 180 en Tratado de Medicina Interna Veterinaria. Ettinger, S. J y Feldman, E. C. Elsevier Saunders. 2007.
58. Valiñas, M. A. Quimioterapia, conceptos básicos. Memorias del Curso Interasociaciones sobre Oncología en Pequeñas Especies. 30, 31 de Julio y 1 de Agosto. Centro Médico Siglo XXI, Cd de México. 2001.
59. Villalobos, G. J. Endoscopia en Fauna Silvestre. Veterinary Medicine en español. Volumen 1 Número 1. Agosto – Septiembre 2006.
60. Withrow, S. J; Poulson, J. M y Lacroy, M. D. Miscellaneous treatments for solid tumors chapter 15 in Small animal clinical oncology. Whithrow, S y Vail, D. Fourth edition. Saunders Elsevier. 2007.
61. www.cancer.org/docroot/ETO/ETO_5.asp.
62. Marco, J. Terapias experimentales; La nanotecnología se incorpora al tratamiento del cáncer. En <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2005/08/02/oncologia/1123003248.html>. 2005
63. http://www.euroresidentes.com/Blogs/noticiasano/archives/2007_04_01_archive.html