



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

**“Evaluación electrocardiográfica en pacientes caninas con
Cáncer Mamario durante el tratamiento con doxorrubicina y en co
administración con yodo molecular (I₂)”**

Trabajo de Tesis

Que para obtener el título de:
Médico Veterinario Zootecnista

Presenta:

Andrés Antonio Dueñas Bocanegra

Asesor: Dr. Marco Antonio de Paz Campos

Cuautitlán Izcalli, Estado de México 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Esta tesis se realizó en las instalaciones del Hospital Veterinario de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, del Hospital Veterinario de la Universidad Autónoma de Querétaro, en la Clínica Veterinaria privada “Centro Médico Veterinario” en Querétaro Centro, y en el Instituto de Neurobiología UNAM Juriquilla.

El trabajo experimental fue parcialmente apoyado por los donativos: PAPIIT-UNAM (200813 y 201516) and CONACYT (176911 y 245255).

Índice

1. Resumen.....	1
2. Introducción	2
3. Marco Teórico	3
3.1 Cáncer Mamario Canino (CMC).....	3
3.1.1 Incidencia	4
3.1.2 Tratamiento	4
3.2 Quimioterapia	6
3.2.1 Doxorrubicina	6
3.3 Corazón	9
3.3.1 Actividad eléctrica.....	13
3.3.2 Evaluación electrocardiográfica	15
3.3.3 Mecanismo de cardiotoxicidad por doxorrubicina	18
3.4 Yodo	20
3.4.1 Yodo en procesos fisiológicos y neoplásicos	21
4. Justificación	22
5. Hipótesis	23
6. Objetivos	23
7. Material y Métodos.....	23
7.1 Sujetos de estudio	23
7.2 Lugar de estudio	24
7.3 Evaluación de la salud	24
7.4 Protocolo quimioterapeutico de estudio	24
7.5 Evaluación electrocardiográfica	24
7.6 Análisis estadístico	25
7.7 Metodología	25
8. Resultados	25
9. Discusión	35
10. Conclusiones	38
11. Bibliografía	39

Índice de Tablas

Tabla 1. Tipo de intervención quirúrgica

Tabla 2. Cómo realizar un electrocardiograma.

Tabla 3. Ondas, complejos y segmentos en el ECG.

Índice de figuras

Figura 1. Las células cancerosas en un tumor en crecimiento.

Figura 2. Mecanismo de acción de Doxorubicina.

Figura 3. Estructura química de la Doxorubicina.

Figura 4. Corazón y su pericardio.

Figura 5. Fibra Muscular.

Figura 6. Composición de Miofibrillas Cardiacas.

Figura 7. Electrocardiógrafo sonoecg9600 touch 6 canales, complejo cardiaco normal de perro.

Figura 8. Formación de ROS por doxorubicina.

Figura 9. Acciones intracelulares del yodo molecular.

Índice de gráficas

Gráfica 1. Promedios de frecuencia cardiaca para grupo control por quimioterapia.

Gráfica 2. Promedio de frecuencia cardiaca de ambos grupos, divididos por quimioterapia.

Gráfica 3. Promedios de la altura de P para grupo control por quimioterapia

Gráfica 4. Promedio de la altura de P de ambos grupos, divididos por quimioterapia

Gráfica 5. Promedios del ancho de P para grupo control por quimioterapia

Gráfica 6. Promedio del ancho de la onda P de ambos grupos, divididos por quimioterapia

Gráfica 7. Promedios del intervalo PR para grupo control por quimioterapia

Gráfica 8. Promedio del intervalo PR de ambos grupos, divididos por quimioterapia

Gráfica 9. Promedios de la altura de onda QRS para grupo control por quimioterapia

Gráfica 10. Promedio de la altura de onda QRS de ambos grupos, divididos por quimioterapia

Gráfica 11. Promedios del ancho de onda QRS para grupo control por quimioterapia

Gráfica 12. Promedio del ancho de la onda QRS de ambos grupos, divididos por quimioterapia

Gráfica 13. Promedios del del segmento ST para grupo control por quimioterapia

Gráfica 14. Promedio del ancho de la onda QRS de ambos grupos, divididos por quimioterapia

Gráfica 15. Promedios del del segmento ST para grupo control por quimioterapia

Gráfica 16. Promedio segmento QRS de ambos grupos, divididos por quimioterapia

Abreviaturas

CMC	Cáncer mamario canino
DOX	Doxorrubicina
I ₂	Yodo molecular
PPAR _γ	Ligando específico de los receptores activados por proliferadores peroxisomales tipo gama
TGM	Tumores de glándula mamaria
BCRA	Gen supresor de tumor de cáncer de mama, “breast cáncer”
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
OSH	Ooforo-salpingo-histerectomía
ROS	Especies reactivas de oxígeno (radicales libres)
NADPH	Coenzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidada
NADH	Coenzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducida
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrógeno
NIS	Cotransportador sodio-yodo
HO	Ion hidroxilo u oxidrilo
6-IL	Yodolípido 6-yodolactona
AA	Ácido araquidónico
EMT	Transición epitelio-mesénquima
ANOVA	Análisis de varianza
PAM	Presión arterial media
NSA	Nódulo sino auricular
STD	Protocolo estándar
MOD	Protocolo modificado
SER	Retículo sarcoendoplásmico
NAV	Nódulo atrio ventricular
FC	Frecuencia cardiaca
ECG	Electrocardiograma

HT	Hormonas tiroideas
TSH	Hormona estimulante de la tiroides
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PAF	Punción con aguja fina.
N	Número

1. Resumen

El tipo neoplásico más frecuente en la hembra canina sin esterilizar es el CMC (cáncer mamario canino) representando del 50 al 70% de todos los tumores documentados, las hembras caninas presentan una posibilidad 62 veces superior a los machos y en estos predominantemente son benignos. La capacidad de las células cancerosas de desarrollar resistencia a las terapias contra el cáncer es el factor responsable de la mayoría de las muertes relacionadas con el CMC. Las antraciclinas están entre los fármacos anticancerosos más eficaces y comúnmente utilizados, y la DOX (doxorubicina) en particular es a menudo la primera opción para tratar el cáncer mamario, aunque su uso se ha limitado debido al rápido desarrollo de la quimio-resistencia y los efectos secundarios cardio-miopáticos.

La cardiotoxicidad causada por DOX participan varios mecanismos, entre los cuales se incluyen; la formación de especies reactivas del oxígeno (ROS), alteraciones en la estructura sarcomérica, disfunción mitocondrial, sobrecarga de calcio y un conjunto de alteraciones en diferentes procesos intracelulares que conducen a la muerte de cardiomiocitos por apoptosis y/o necrosis. En el pasado se estudiaron algunos antioxidantes (Vitamina E y N-acetilcisteína) con la finalidad de darle alguna protección a los cardiomiocitos, pero la gran mayoría obtuvo resultados muy limitados, sin embargo, se ha estudiado el efecto del yodo molecular (I_2) en carcinomas mamaros inducidos con N-methyl-N-nitrosourea (MNU) en ratas; los resultados muestran una reducción significativa de la lipoperoxidación y un aumento en la actividad de la catalasa, lo que sugiere que el I_2 actúa como un poderoso antioxidante. Esto concuerda con otros autores que ofrecen tratamientos con algas ricas en yodo y soluciones de I_2 que se ha demostrado tienen un efecto cardioprotector y protector sobre la carcinogénesis mamaria inducida por químicos. El objetivo de nuestro estudio es saber si existen alteraciones electrocardiográficas agudas por administración de DOX y si el I_2 tiene un efecto cardioprotector, al estudio se le nombró protocolo modificado el cual consiste en; grupo control que se le administró placebo y grupo experimental al cual se le administró el I_2 , cada grupo pasa por 4 ciclos de 15 días entre quimioterapia, infusión de 60 minutos a una dosis de $30\text{mg}/\text{m}^2$ y se recabaron 8 tomas electrocardiográficas en cada administración de DOX, para así monitorear al paciente electrocardiográficamente durante un periodo de 24 horas durante los 4 ciclos de DOX. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y grupo experimental, sin embargo, nuestros datos nos arrojaron la siguiente información, en los cuatro ciclos quimioterapéuticos se observa una clara tendencia en la disminución de voltaje (mV) y amplitud (s) del grupo experimental (grupo al que se le administró el I_2) en sus mediciones de frecuencia cardiaca, onda P, Intervalo PR, Ancho QRS y segmento ST, para el caso específico del segmento QT se observó una disminución clara en su amplitud (s) solo en la 4 aplicación de la DOX. Los datos obtenidos se asocian a un efecto cardioprotector mínimo.

2. Introducción

En México el CMC es una patología muy común. Se estima que 200 de cada 100000 perras presentan CMC de los cuales entre el 50 al 70% son malignos (1). Para establecer un tratamiento, es de suma importancia la estadificación del tumor. La mastectomía y OSH son el tratamiento de referencia para esta patología, sin embargo, debido a la alta reincidencia, efectos secundarios y al riesgo de micro y macro metástasis es necesario incorporar un antineoplásico de forma coadyuvante (2), la DOX es el tratamiento quimioterapéutico de primera elección; desafortunadamente su uso genera alteraciones agudas y crónicas en varios sistemas del cuerpo, siendo la cardiotoxicidad uno de sus principales efectos (3,4). Se ha intentado atenuar sus efectos secundarios mediante modificaciones a los protocolos quimioterapéuticos, algunas modificantes fueron el intervalo entre cada administración y el tiempo de infusión (5), estas variaciones aminoraron sus efectos pero no como se esperaba, por lo que se han buscado estrategias que buscan proteger al cardiomiocito con tratamientos de compuestos naturales contra la lesión oxidativa generada por la doxorubicina (3,6).

Estudios han demostrado que el I₂ es un potente antioxidante que muestra efectos antineoplásicos en varios tipos de cáncer que captan yodo como el cáncer mamario. En el presente estudio se analizó el efecto del suplemento de I₂ sobre las posibles alteraciones electrocardiográficas de tipo agudo durante la administración de DOX en el tratamiento del cáncer mamario canino, se le nombró protocolo modificado (MOD) y consiste en 4 ciclos quimioterapéuticos cada 15 días con infusión de 60 minutos a una dosis de 30mg/m² de DOX, con un grupo experimental el cual fue suplementado con yodo molecular (I₂) y un grupo control al cual se le administró un placebo, los pacientes de ambos grupos fueron monitoreados electrocardiográficamente en cada ciclo de quimioterapia, donde se efectuaron lecturas durante un periodo de 24 horas a intervalos de 0, 0.5, 1, 3, 9, 15, 21 y 24 horas. Esto nos permitió evaluar a todos los pacientes, sin embargo, también se tomaron lecturas basales para realizar de manera correcta el proceso estadístico. La importancia del I₂ en los tratamientos para las disfunciones de las glándulas mamarias se ha corroborado en modelos humanos y animales (7), existen autores que han demostrado que en Japón las muertes relacionadas con el corazón en hombres y mujeres de 35-74 años de edad son mucho más altas en los EE. UU. (1,415 por 100,000) que en Japón (897 por 100,000)(8), esto se asocia a una alta ingesta de yodo por medio de algas marinas la fuente más común I₂, diferencia dietética que diferencia a Japón de otros países (8,9). Nuestros resultados mostraron que no existe diferencia significativa, aunque si hay una marcada tendencia en la disminución de voltaje (mV) y amplitud del grupo experimental (grupo al que se le administro el I₂) en sus mediciones de frecuencia cardiaca, onda P, Intervalo PR, Ancho QRS y segmento ST, lo que asocia el I₂ con un efecto cardioprotector. Los resultados concuerdan con varios autores los cuales mencionan que el I₂ es un potente antioxidante y cardioprotector (3,7,9-12).

3. Marco Teórico

3.1 Cáncer Mamario Canino (CMC)

Cáncer es un término que describe diversas condiciones y características, una de esas es el crecimiento incontrolado y la proliferación de células huésped en detrimento del hospedador mismo (1). Generalmente se acepta que los cánceres de origen natural se originan a partir de la transformación de un único precursor o célula madre (1). El desarrollo tumoral se debe a una célula genéticamente alterada (mutación) dentro de una población normal (véase figura 1), esta soporta una mutación que incrementa su tendencia a proliferar o hiperplasia, cuando debería estar normalmente en reposo, su progenie continua pareciendo normal pero sigue proliferando, a través del tiempo una de esas células sufre otra mutación que conduce a nuevo crecimiento celular descontrolado, estas células comienzan pareciendo normal en cuanto a su forma y orientación pero a lo largo del tiempo otra mutación tiene lugar y altera el comportamiento celular, esta célula mutada se altera aún más en crecimiento y aspecto, mostrando características de malignidad, mientras el tumor este contenido por la membrana basal será considerado no invasivo (cáncer in situ), las células siguen mutando hasta la pérdida de factores de cohesión que permiten al tumor atravesar la membrana basal y la invasión de los tejidos adyacentes, vasos sanguíneos y linfáticos, con el riesgo de que estos últimos permitan la metástasis (1,13).

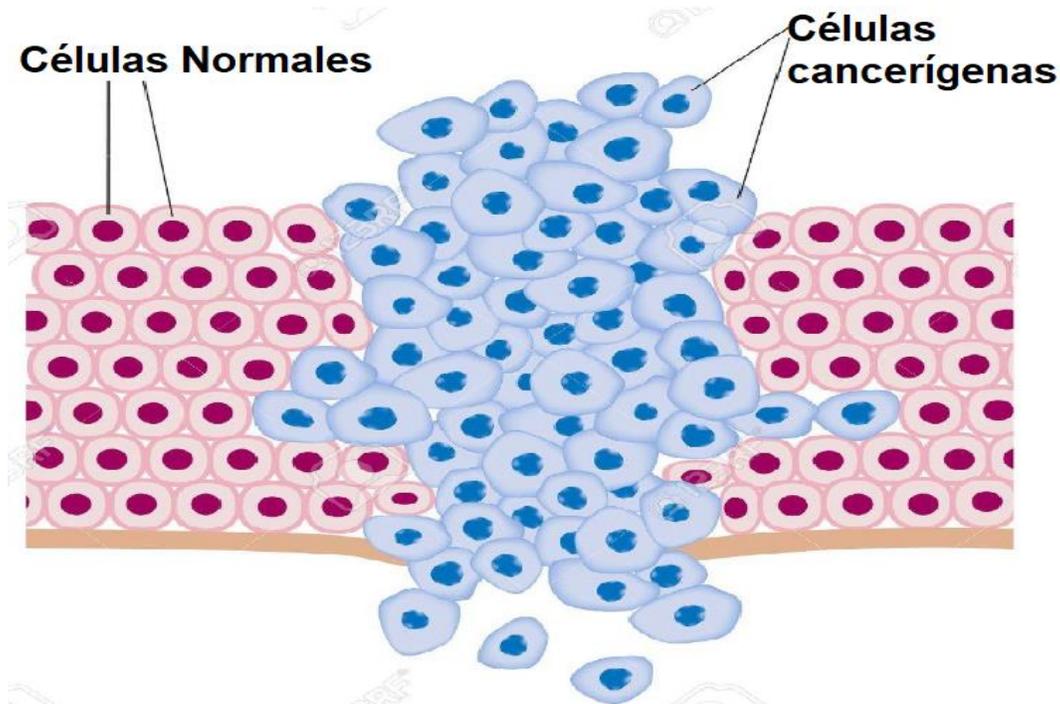


Figura 1. Las células cancerígenas en un tumor en crecimiento. 2018. Modificado de <https://es.123rf.com/>

El CMC suele presentarse con tumores aislados, firmes y de aspecto nodular, pueden localizarse en toda la cadena mamaria, el tamaño es muy variable y pueden estar adheridos a la piel que los cubre (14).

La etiopatogenia del CMC es multifactorial, pero el desarrollo del CMC en gran medida es hormono-dependiente (1,2). El CMC involucra diversos factores como son genético, hereditario, de historial reproductivo y de calidad de vida (2).

La clasificación del estadio clínico se basa en la conformación física del tumor. que tiene 5 etapas basadas en el tumor primario, tamaño y la metástasis generada (15). El estadio I, II y III se encuentra limitado solo a la glándula mamaria. La diferencia entre ellas es el tamaño tumoral, siendo en la primera etapa menor a 3 cm, en la segunda de 3 a 5 cm y en la tercera, mayor a 5 cm; en la cuarta etapa el tumor se encuentra en glándula mamaria y linfonodos y en la quinta etapa se encuentra en glándula mamaria, linfonodos y órganos internos (7,15).

3.1.1 Incidencia

Los tumores de glándula mamaria son el tipo neoplásico más frecuentes en la hembra canina sin esterilizar (13), representando aproximadamente el 50% de todos los tumores documentados, aunque recientemente se ha indicado que puede ser tan alto como aproximadamente el 70% de todos los tipos tumorales (16). Su índice de malignidad es alrededor del 50% y la mitad de ellos presentan alto grado de metástasis (13). La edad promedio de aparición es de 7 - 10 años, son raros en los machos y animales jóvenes de ambos sexos (13).

En los caninos hembras y machos, resaltan la susceptibilidad o predisposición en ciertas razas, entre las que figuran el Poodle, Bichón Maltés, Chihuahueño, Beagle, Yorkshire Terrier, Bichón Frise, Cocker Spaniel, Springer Spaniel, Setter, Pastor Alemán, las hembras caninas tienen mayor predisposición a presentar esta enfermedad debido a la dependencia que presenta la glándula mamaria a los estrógenos naturales (2).

3.1.2 Tratamiento

La elección del tratamiento contra CMC debe ser integrativa y multidisciplinaria. El protocolo a seguir podrá variar con base en la extirpe histológica del tumor y el estado fisiológico del paciente (10,17). Existen diversas modalidades terapéuticas que se emplean en la actualidad como son:

Quirúrgico precautorio: Oforo-salpingo-histerectomía

La oforo-salpingo-histerectomía (OSH) temprana es una firme protección contra el desarrollo de tumores mamarios, el riesgo es de 0,5 % para las perras esterilizadas antes del primer estro, 8 % para las esterilizadas después del primer ciclo y 26 % para aquellas esterilizadas después de 2 o más ciclos (2).

Aunque algunos autores mencionan que después del segundo estro esta práctica no tiene acción sobre la aparición de tumores mamarios, existen estudios que avalan que hembras caninas con OSH previa a la mastectomía presentan un periodo de supervivencia mayor, de 25 meses, en comparación con las hembras caninas reproductivamente enteras, cuyo periodo de supervivencia es de 9.5 meses (3,13).

Quirúrgico: Mastectomía

La cirugía es el tratamiento de elección para muchos tipos de tumores en glándula mamaria excepto en los tumores con alta incidencia de metástasis, véase tabla 1. La cirugía excisional permite la correcta estadificación con base al diagnóstico histopatológico y puede resultar curativa si los márgenes tisulares se encuentran limpios o libres de células tumorales (1,10).

Tipo de Intervención Quirúrgica	Características Tumorales
Lumpectomía o Mastectomía Parcial	< 0,5 cm de diámetro.
Mastectomía Simple	El tumor involucra áreas centrales o a la mayor parte de la glándula.
Mastectomía Regional	Tumores múltiples en glándulas adyacentes o tumor localizado entre dos glándulas.
Mastectomía Radical	Varios tumores a lo largo de la cadena mamaria.
Mastectomía Bilateral o Escalonada	Múltiples tumores en ambas cadenas mamarias.

Tabla 1. Modificado de Cirugía en pequeños animales. Fossum, T. [2009]

Terapia Anti-Hormonal

El uso de anti-estrógenos, ha sido documentado en un pequeño número de casos en perros con resultados poco claros pero beneficiosos, esto en comparación con la administración de progestágenos que se asocia con incremento en la aparición de tumores mamarios benignos en la perra (10). Los tratamientos con estrógenos utilizados para la interrupción de la preñez también aumentan el riesgo de aparición de tumores mamarios. (10,13)

Radioterapia

La radioterapia es muy poco utilizada como tratamiento de tumores en caninos. No hay estudios disponibles sobre su uso en el tratamiento de CMC, sin embargo en tumores no reseccionables o carcinoma inflamatorio se ha utilizado con éxito en un número muy pequeño de animales (18).

Quimioterapéutico

La quimioterapia es la principal modalidad empleada en el tratamiento de cáncer en humanos. En medicina veterinaria es poco utilizada, y representa un tratamiento de tipo paliativo (1,19). No obstante estudios más recientes apuntan a que la terapia única o adjunta a la cirugía, a la radiación o a nuevos fármacos y combinaciones entre estos, están siendo actualmente más utilizados (1). Algunos beneficios son el tiempo libre de recurrencias y por tanto la sobrevida del paciente (20).

3.2 Quimioterapia

Es el uso de agentes con la intención de destruir células cancerígenas viables, retener la calidad de vida y aumentar la supervivencia. En la actualidad es el tratamiento estándar utilizado para el control de muchos tipos de cáncer, especialmente aquellos que constantemente eliminan las células que contribuyen al proceso metastásico (2). Como terapia única o adjunta a la cirugía, radiación o nuevos fármacos. Antes de realizar cualquier quimioterapia se deberán considerar algunos factores relacionados con el paciente como son:

- Diagnóstico histológico preciso.
- Comportamiento biológico del particular tipo de cáncer.
- Estadio de la enfermedad.
- El estado general de salud del paciente (1).

3.2.1 Doxorubicina

Los medicamentos más efectivos y comúnmente utilizados en Oncología quimioterapéutica tanto en medicina veterinaria como en medicina humana son las antraciclinas; específicamente el clorhidrato de Doxorubicina es un derivado antraciclínico con mayor actividad antitumoral contra una gran variedad de tumores (2,3,21).

Su estructura física (véase figura 3) le permite intercalar en la doble hélice del ADN y formar complejos ternarios con la topoisomerasa II con la subsecuente inhibición de la replicación y transcripción (4,17).

Algunos autores mencionan que parte de los efectos antitumorales también implican la generación de radicales libres o de oxígeno reactivo (ROS); (por sus siglas en inglés) véase figura 2 (4,22,23).

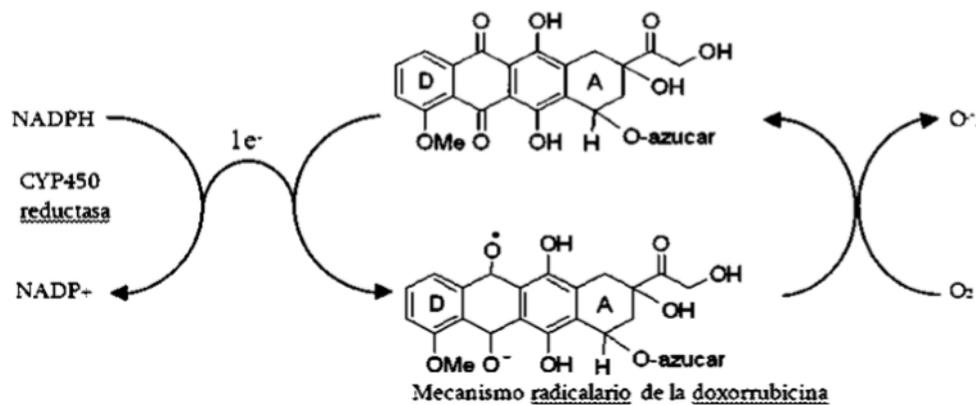


Figura 2. Mecanismo de acción de DOX Tomado de R. Souhami, I. Tannock, P. Hohenberger, 2002.

Este proceso es basado en la transferencia de electrones; una reducción de la antraciclina probablemente catalizada por flavoenzimas, tales como NADPH-citocromo P450 - reductasa producirá un radical semiquinona, el cual puede transferir un electrón al oxígeno y generar al radical hidroxil. Existe evidencia de que la generación en cadena de H_2O_2 incrementa el daño oxidativo celular (mitocondria, lípidos y DNA) induciendo a la muerte por apoptosis (21). Desafortunadamente este mismo mecanismo es generado en varios otros tejidos normales y es la principal causa de los efectos cardio-tóxicos de dicho compuesto (21,24).

Farmacocinética

La farmacocinética de la DOX comienza cuando entra a la célula por un proceso de difusión pasiva, posteriormente es biotransformada en su metabolito activo "doxorubicinol" el cual ejerce los efectos biológicos descritos anteriormente. Su vida media en la primera fase es de 0.6 horas, es metabolizada rápidamente, la segunda fase dura aproximadamente 3.3 horas y la tercer fase que es la de eliminación que es mucho más lenta, 17 horas para la doxorubicina y 32 horas para sus metabolitos, esto se atribuye a la lenta liberación del fármaco a partir de proteínas tisulares (6,20,25).

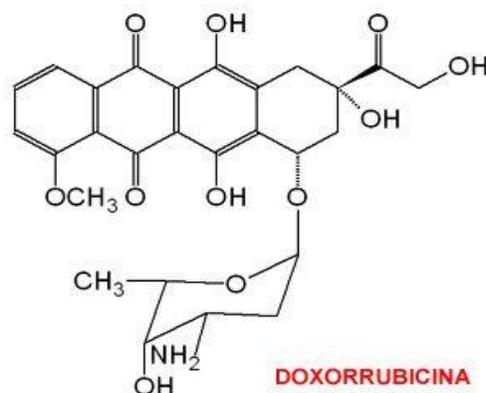


Fig. 3. Estructura química de la Doxorubicina. Modificado de Moro NB, 2016.

Se administra por vía endovenosa, en dilución con NaCl 0.09% (21,25). Su administración rápida implica una absorción en los órganos con alto grado de proliferación celular (estomago, intestino) así como en el corazón, lo que puede generar efectos adversos como son; vómito, diarrea sanguinolenta, anorexia, depresión, arresto cardiaco precedido por cambios electrocardiográficos, tales como ondas T aplanadas, depresión del segmento S-T, reducción del voltaje y arritmias, esto durante las primeras 24 a 48 horas (6,21,24,26). Una de las recomendaciones para disminuir los efectos adversos es efectuar la administración endovenosa en un lapso de tiempo mayor a 20 min, siendo lo más óptimo 40 min. Para aumentar la eficacia y reducir la toxicidad, la dosis de DOX se recomienda siempre de una quimioterapia cada 21 días, a 30 mg/m² o una quimioterapia cada 14 días a 30 mg/m², o una quimioterapia cada 7 días a dosis de 10 mg/m², con la finalidad de evitar una toxicidad por acumulación de DOX en el organismo (19).

Efectos Adversos de la DOX

Existen efectos adversos agudos y crónicos, los cambios agudos ocurren dentro de los 3 primeros días de la administración endovenosa incluyen; náuseas, vómitos, neutropenia, estomatitis, úlceras gastrointestinales, colitis, diarrea sanguinolenta, alopecia, signos asociados con liberación de histamina, incluida la eritrodermia (eritema generalizado en la piel), prurito severo y arritmias, estos cambios usualmente son breves y no necesariamente es un indicador para detener el uso de la doxorubicina, un efecto secundario a largo plazo es la cardiomiopatía asociada con insuficiencia cardíaca congestiva (3,25).

Durante la administración IV, la DOX causa 2 tipos de toxicidad cardiaca, una inmediata y la otra acumulativa, mientras que la toxicidad inmediata genera un arresto cardiaco precedido por cambios electrocardiográficos, tales como ondas T aplanadas, depresión del segmento S-T, reducción del voltaje y arritmias transitorias, la toxicidad del miocardio por acumulación es mucho más grave, se manifiesta con arritmias y falla cardiaca congestiva secundaria a cardiomiopatía difusa, el riesgo de falla cardiaca congestiva es considerable al incrementar

aceleradamente más de 250 mg/m² el total de la dosis en perros, mientras que el valor usado en humanos es de 550-600mg/m² (3,12,20,25,27).

3.3 Corazón

El corazón es el órgano más grande del mediastino, tiene forma de cono cuya base se proyecta hacia dorsocraneal y su vértice hacia caudoventral, su peso aprox. equivale al 0.70% del peso corporal (28,29). Se desarrolla a partir de una pareja de tubos endocárdicos que surgen del mesodermo esplácnico, estos se fusionan gradualmente y sufren una elongación, varias dilataciones y constricciones, y finalmente la división en cámaras para formar el corazón (28,30).

Su división da como resultado cuatro cámaras (atrio derecho, ventrículo derecho, atrio izquierdo, ventrículo izquierdo) y dos grandes arterias; aorta y pulmonar (véase figura 4). Estas cámaras están divididas mediante válvulas y cada válvula tiene un anillo fibroso y un número de valvas o cúspides. Los atrios están separados de los ventrículos por las válvulas atrio-ventriculares: la válvula mitral ala izquierda y la válvula tricúspide ala derecha. Ambas válvulas atrio-ventriculares tienen dos valvas, y tricúspide es un término equivoco derivado de la terminología humana (29). Los ventrículos están separados de las arterias principales por las válvulas semilunares (ambas tienen tres valvas); la aórtica ala izquierda y la pulmonar ala derecha (28,29).

Las cuatro cámaras del corazón están encerradas dentro del pericardio o saco pericárdico, este está formado por dos capas:

- El pericardio fibroso: una capa externa y dura.
- El pericardio seroso: una capa delgada que recubre el corazón. Está dividida en las capas parietal y visceral y hay una pequeña cantidad de líquido entre los dos.

El aporte sanguíneo del propio corazón lo realizan las arterias coronarias las cuales son dos:

- La derecha, que emerge del seno coronario derecho se dirige por debajo del apéndice atrial derecho y se distribuye por el surco coronario derecho hacia la pared ventricular (rama marginal derecha). Una rama atrial más grande irriga al nodo sinusal (29).
- La izquierda sale del seno coronario aórtico izquierdo, emerge por debajo del apéndice atrial izquierdo y se divide en arteria paraconal y circunfleja (29).

El seno coronario esta dorsal a la arteria circunfleja, trae sangre venosa de la gran vena cardiaca que corre dorsal a la arteria (29).

Por otra parte al corazón se le considera en su conjunto como una bomba aspirante-impelente y también como una bomba de demanda, para producir este bombeo de sangre el corazón desarrolla dos acciones, una mecánicamente más activa de contracción (Sístole) y una más pasiva o de relajación (Diástole) metabólicamente y en la auto-irrigación coronaria es a la inversa siendo más activa en diástole que en sístole (14,29).

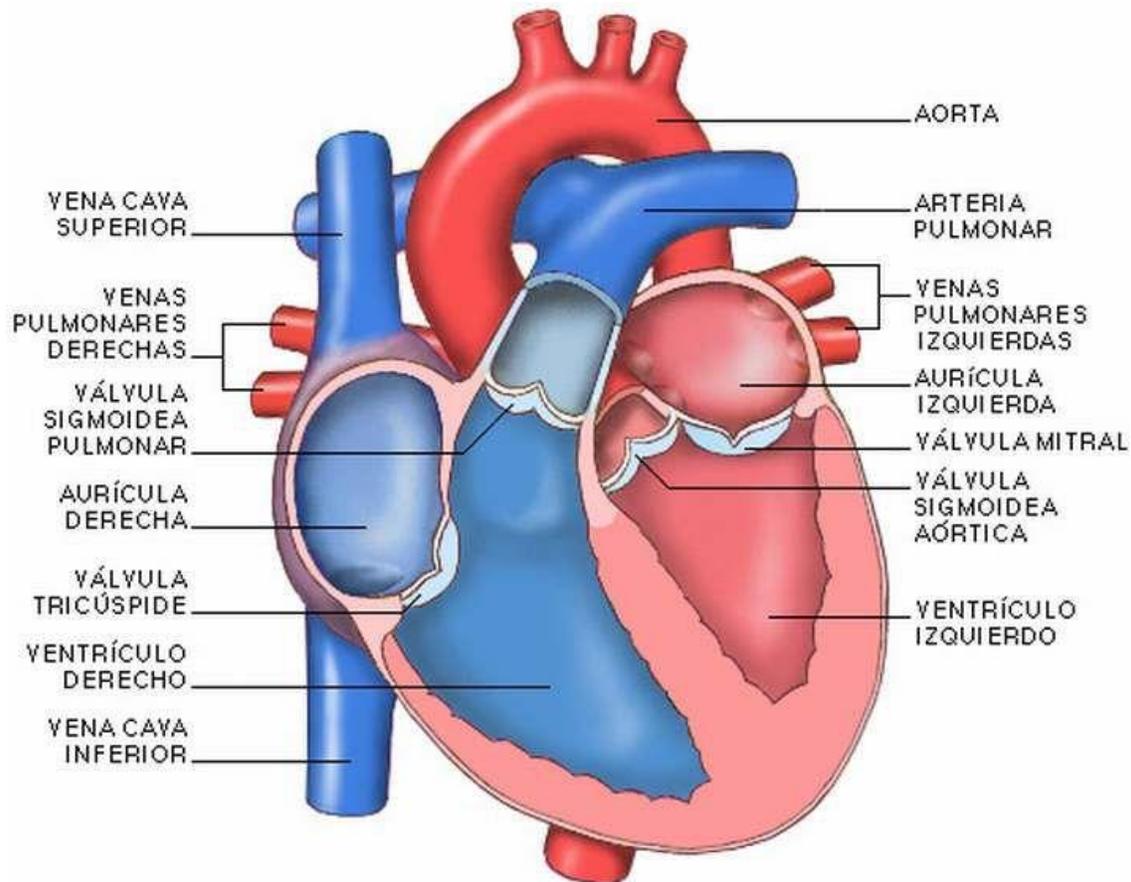


Figura 4. Corazón. Modificado de Tilley LA, 2010.

Ambos ventrículos se contraen rítmicamente (sístole ventricular) vaciando su contenido a las arterias para después relajarse y recargarse (diástole ventricular) desde las aurículas, en la última parte de la diástole ventricular se produce la sístole auricular que completa activamente la carga de las cámaras ventriculares que primariamente es relativamente pasiva. Se conoce también que una parte de la diástole ventricular es contráctil (14,29). Las aurículas actúan como bombas cebadoras terminando de llenar con su sístole los ventrículos en general con un 15 a 20% del llenado haciéndose muy importante a altas frecuencias y en circunstancias en las que la relajación ventricular se encuentra disminuida (lusitropismo disminuido) (14,29).

El atrio izquierdo recibe sangre de las venas pulmonares y está separado del ventrículo izquierdo por la válvula atrio-ventricular o mitral la cual permite el paso de sangré unidireccional hacia el ventrículo izquierdo que luego por su sístole es enviada hacia la aorta, a través de la válvula aortica. El atrio derecho recibe sangre de las venas cavas craneal y caudal que pasa al ventrículo derecho por la válvula tricúspide y por contracción de este ventrículo hacia la arteria pulmonar a través de la válvula pulmonar. La separación entre las aurículas está dada por el septum intrauricular y entre los ventrículos por el septo interventricular.

La circulación mayor o sistémica es de alta presión (presurética) con una presión aortica media (PAM) aprox. de 95 mmHg, por el contrario la circulación menor o pulmonar es de baja presión aprox. 12 mmHg, el volumen y flujo debe ser constante para mantener las necesidades funcionales orgánicas (14,28,29)

Pero para comprender el funcionamiento cardiovascular debemos saber cuál es el tapizado celular y su comportamiento normal:

Células no contráctiles

De la masa cardiaca un 70% de las células son pequeñas no contráctiles incluyen: células musculares lisas vasculares, células endoteliales, fibroblastos, pericitos, neuronas y macrófagos (29,31).

Cardiomiocitos

Solo el 25 – 30% son cardiomiocitos y los de todos los mamíferos tienen aproximadamente el mismo tamaño 10 – 15 micras se dividen en primarios y secundarios:

- Primarios: son poco contráctiles generan y conducen impulsos.
- Secundarios: son contráctiles

Células marcapaso y conductoras de estímulos

Se han diferenciado tres variedades celulares capaces de generar y conducir potenciales eléctricos.

- Células P: llamadas así por ser pálidas y menos diferenciadas que las contráctiles se ubican en los nódulos sinoauricular y aurículoventricular, están dispuestos en forma de red y actúan como marcapasos (29).
- Células de Purkinje: especializadas para la conducción rápida, son grandes 20 – 50 micras de longitud, se unen en sus extremos y forman el haz de His, sus ramas y la pared de Purkinje (29).
- Células de transición: su estructura es intermedia entre sus dos antecesoras, se encuentra en el nódulo sinoauricular, donde conectan las células P y el resto de la fibras (29).

Células contráctiles del miocardio

Estos cardiomiocitos miden de 50 a 100 micras de longitud, están organizadas para cumplir la función de bombeo cardíaco, su organelo más importante es la miofibrilla que realiza la función contráctil se ramifican para unirse entre sí (29).

Aparato contráctil

En cada célula hay miofibrillas que se empaquetan paralelamente al microscopio, presentan bandas transversales motivo por el cual reciben el nombre de estriados, cada sarcómero está compuesto por filamentos finos y gruesos compuestos de miosina, los filamentos finos están formados por actina que está asociada a dos proteínas accesorias la troponina y la tropomiosina fundamentales al igual que el calcio durante la contracción, además contiene proteína de la banda M actinas como; titina que mantiene en posición central a la miosina y la nebulina que mantiene alineados los filamentos de actina. En una tinción las estrías que son birrefringentes o anisotrópicas se llaman bandas A y contiene filamentos más oscuros, las zonas más claras son menos birrefringentes y más isotrópicas: son las bandas I compuesta por filamentos delgados. Una banda M delgada y densa se encuentra en el centro de cada banda A (14,29).

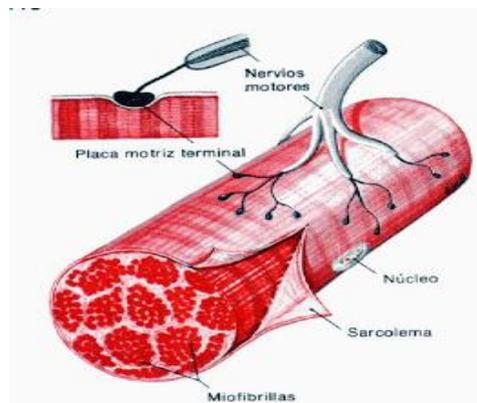


Figura 5. Fibra Muscular. Modificado de Tobias Schwarz VJ, 2013

La banda I es atravesada por las líneas Z estas delimitan el sarcomero que se define como la región comprendida entre dos líneas Z y la unidad morfo-funcional del músculo estriado cardíaco. La membrana plasmática separa el espacio intra del extracelular, así como los compartimentos internos. Los túbulos T son invaginaciones de la membrana plasmática que transmiten potenciales de acción al interior de la célula. La membrana plasmática y los túbulos T contienen canales intercambiadores y bombas que regulan la osmolaridad de la célula y los potenciales de membrana. La mitocondria es responsable de la fosforilación oxidativa. El retículo sarcoendoplásmico SER por sus siglas en inglés, tiene dos partes: una es

la red sarcotubular responsable de la recaptación del calcio y la otra parte es la cisterna subsarcolémica que libera calcio en respuesta a la despolarización de la membrana plasmática, entre ellas existen canales de calcio que cuando se abren le permiten al calcio entrar al citosol uniéndose a una porción de la troponina C e iniciar la contracción cardíaca (14,29).

En la fase de relajación diastólica el calcio del citosol es reintroducido al SER por la bomba de calcio y retenido dentro por la proteína valsecustrina (29).

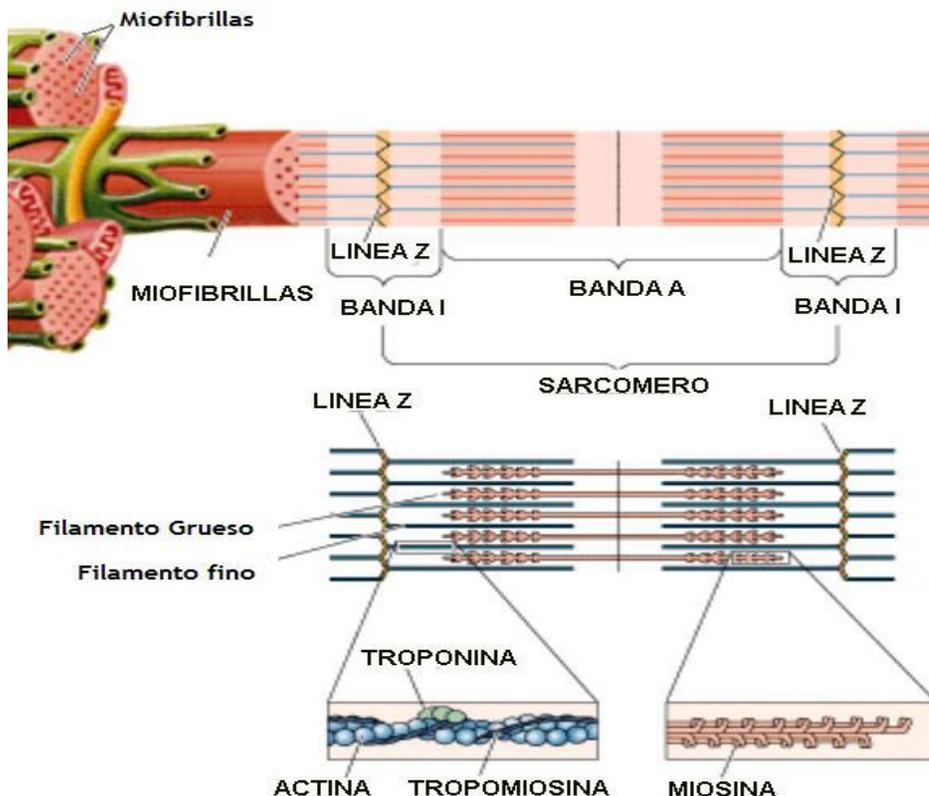


Figura 6. Composición de Miofibrillas Cardíacas. Modificado de Villasmil Camacho JK, (2015).

La contracción cardíaca en la sístole se produce por la contracción organizada de los cardiomiocitos por el acortamiento producido en los sarcomeros de sus miofibrillas(29).

3.3.1 Actividad eléctrica

Las fibras cardíacas tienen una compleja actividad eléctrica originada en la distinta distribución iónica a ambos lados de su membrana celular. Una célula miocárdica en reposo logra una distinta carga en las proximidades de la membrana lo que crea

una importante diferencia de potencial entre su interior (negativo) y su exterior (positivo) (29). Cuando se despolariza la célula cambia su polaridad (fenómeno de superficie: la diferencia de potencial corre por toda la membrana), por lo que en un momento esta despolarización pasa a la siguiente célula siguiendo el mismo sentido (29,32).

Marcapasos Cardíacos

Las células auto-excitable se denominarán marcapasos y junto con las conductoras forman el sistema excitación-conducción. El funcionamiento adecuado del aparato contráctil del corazón depende de una buena generación de impulsos propios, de la capacidad de responder a ellos y de la conducción de los mismos. El objetivo del sistema excitación-conducción es producir una excitación casi simultánea de todo el aparato contráctil cardíaco, pero en orden, es decir, debe seguir un trayecto sucesivo.

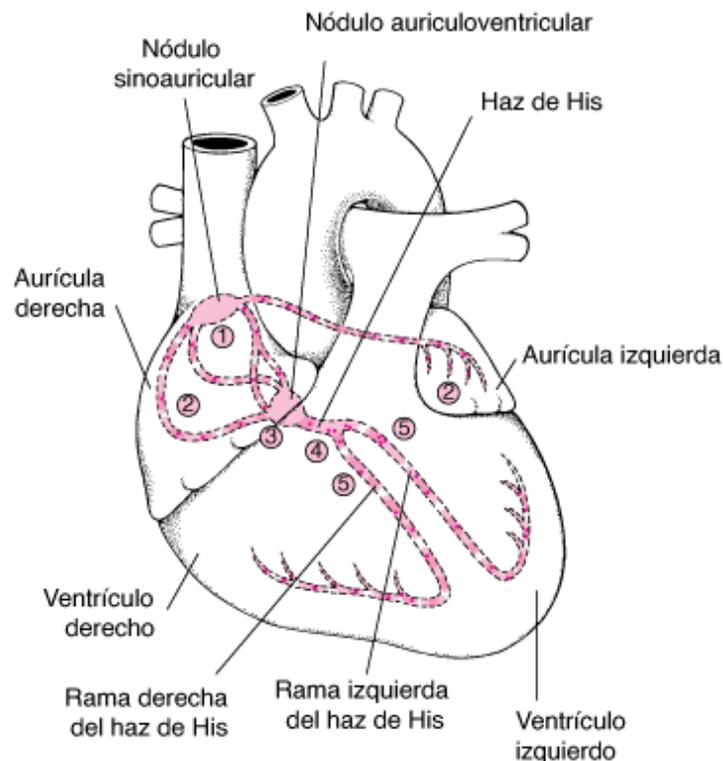


Figura 7. Sistema eléctrico del corazón. Modificado de Tobias Schwarz VJ, 2013

El nódulo sino auricular (NSA) o de Keith y Flack (véase figura 7), marcapaso principal, se encuentra en la apertura de la vena cava craneal en el atrio derecho y conduce este estímulo por los fascículos de Bachmann, Wenckebach y Thorel (no existen estas vías en los equinos) y por las paredes auriculares derecha primero y luego izquierda hacia el nódulo atrio ventricular (NAV) o de Aschoff Tawaea que se encuentra en la unión entre aurículas y ventrículos, allí se produce una demora de

30 μ seg en la conducción, pasa al haz de His continua por sus dos ramas (izq. y der.) y fascículos (dos derechos y tres izquierdos), excita los sistemas reticulares de Purkinje (primarios, secundarios y terciarios) y de allí a los cardiomicitos contráctiles no específicos ventriculares, en cada sitio de conducción hay un potencial de acción (mV) diferente y esta diferencia de potencial es medible externamente por el electrocardiógrafo de superficie (29,31).

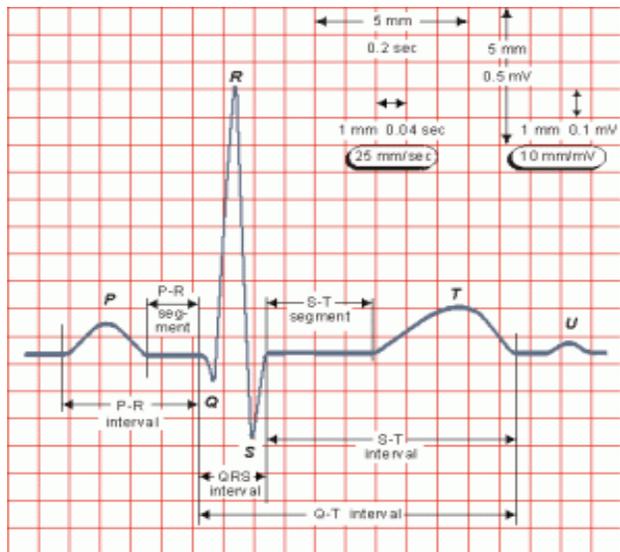
3.3.2 Evaluación electrocardiográfica

Electrocardiograma (ECG)

Un ECG es la representación gráfica de la función eléctrica del corazón, recogida a través de electrodos cutáneos que captan las diferencias de potencial que se producen en el corazón y que se transmiten a través de los diferentes tejidos y de la piel, potenciales eléctricos que se crean de una forma automática y rítmica en un tejido específico y especializado cardiaco (31). Es extremadamente útil en la determinación de la FC (frecuencia cardiaca), ritmo normal y arritmias (29).



A)



B)

Figura 7. A) Electrocardiógrafo sonoecg9600 touch 6 canales. B) Complejo cardiaco normal de perro.

Para poder interpretar un ECG debemos recaudar derivaciones bipolares I, II, III, y derivaciones unipolares aumentadas de los miembros que son aVR, aVF, aVL.

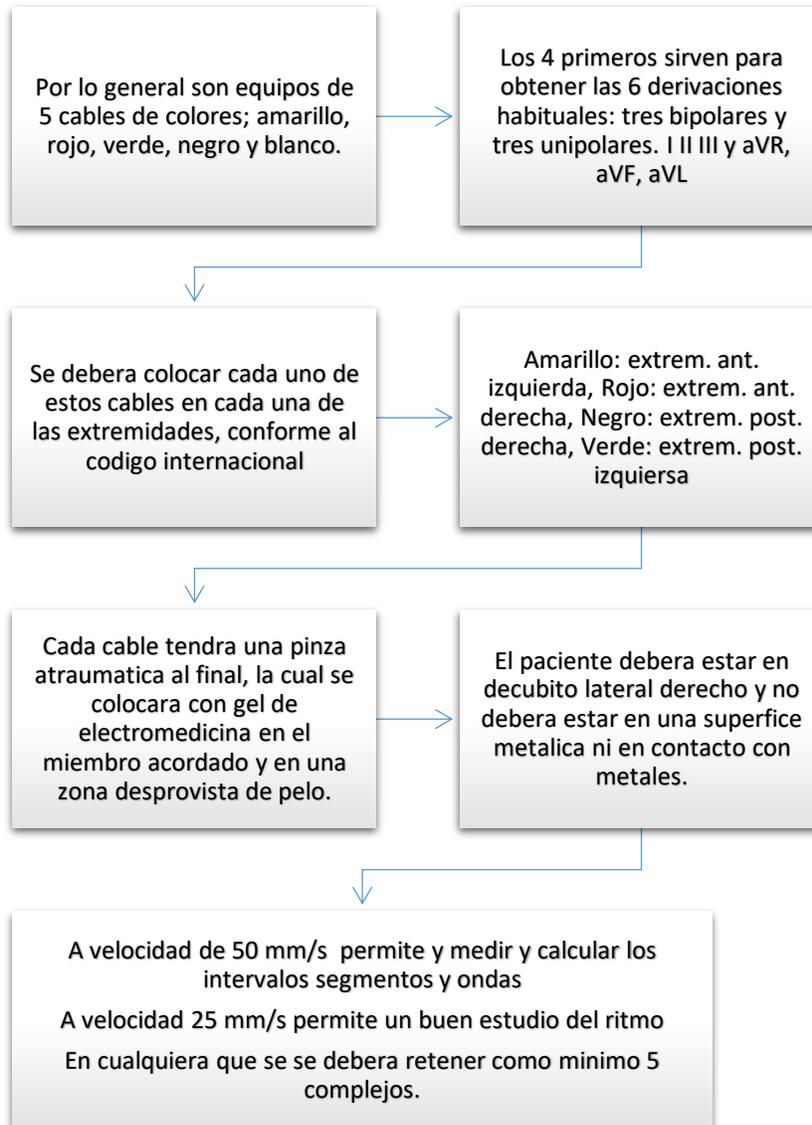


Tabla 2. Como realizar un electrocardiograma. Modificado de Tilley LA, 2010.

Cuando realizamos un ECG (véase tabla 2) hay un momento donde no se registra actividad eléctrica y se produce una línea base, los cambios en el sentido positivo o negativo de voltaje se llaman ondas y las nombraron P, Q, R, S, T y algunas veces U, las líneas de base entre dos ondas sin incluirlas se les llama segmentos PR y ST y a las inscripciones que comprende ondas y segmentos se les llama intervalos (PR y QT). La velocidad habitual de un ECG es en tiempo 50 mm/s, con voltaje de 10 mV aunque para identificar arritmias son preferible los trazados a una velocidad de 25 mm/s y 5 mV (14,29,31) (véase figura 7 inciso B).

Nombre de la onda, complejo o intervalo.	Representación gráfica de la función eléctrica.	Medidas de duración y altura.
Onda P	Representa la despolarización de ambas aurículas.	Duración Razas pequeñas (0.04 s máx) Razas grandes (0.05 s máx) Altura 0.4 mV perro 0.2 mV Gato
Onda Q	Primera onda negativa del complejo QRS en la derivación II, y representa la despolarización de la parte apical y media del septo interventricular.	Altura > a - 0.5 mV Duración 0.01 s
Onda R	Primera onda positiva del complejo QRS en la derivación II, representa la despolarización ventricular de derecha a izquierda.	> a 2.5 mV
Onda S	Segunda onda negativa del complejo QRS, representa la despolarización de la zona alta de las paredes ventriculares y del septo interventricular.	< a 0.5 mV
Complejo QRS	Corresponde a la despolarización ventricular o sístole eléctrica ventricular.	Altura 2.5 a 3mv Duración 0.06 seg máximo.
Onda T	Corresponde a la repolarización ventricular durante el cual se produce la relajación de las fibras musculares del miocardio de los ventrículos y se prepara el musculo cardiaco para la fase de llenado ventricular	25 % en mV absolutos que R puede ser positiva, negativa o bifásica.
Intervalo P – R	Representa la actividad eléctrica auricular.	0.06 a 0.13 seg
Intervalo Q – T	Se relaciona con la actividad eléctrica ventricular (Despolarización y Repolarización)	< a 0.23 seg
Segmento S – T	Corresponde al tramo entre la despolarización y la repolarización ventricular.	± 0.15 mV
Onda U	Rara y corresponde a la repolarización tardía de los músculos papilares ventriculares.	No se debe presentar

Tabla 3. Ondas, complejos y segmentos en el ECG. Manual de electrocardiografía clínica canina. Ynaraja RD. 2012.

Pruebas complementarias para el buen estudio del corazón

Con solo un electrocardiograma no podremos saber con exactitud el estado anatómico funcional del corazón ni del sistema circulatorio en general, para esto se deberá realizar examen físico general y distintos estudios como son, estudio radiográfico de silueta cardíaca, ecocardiografía con o sin Doppler color, hematología, etc., no todos los casos se pueden manejar con un electrocardiograma y una radiografía de tórax, ni tampoco todos los casos exigen realizar ecocardiografía con Doppler color (29,31).

3.3.3 Mecanismo de cardiotoxicidad por doxorubicina

La cardiotoxicidad depende de varios factores como, dosis, vía de administración, tiempo en la administración, etc., hay estudios sugiriendo que la cardiotoxicidad inducida por DOX implica la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) (véase figura 8): la formación de estas especies reactivas se da por dos vías: 1) enzimática, en la cual la doxorubicina es reducida por la NADPH citocromo P450 reductasa, generando un radical semiquinona que interactúa con el oxígeno generando el radical superóxido, 2) involucra el ion hierro, que al reaccionar con el H₂O₂ forma el radical hidroxilo una de las ROS más agresivas (24,33).

Otros mecanismos propuestos para la cardiotoxicidad con doxorubicina incluyen la liberación de superóxidos que conducen a la conversión de ácidos grasos insaturados en la membrana en peróxidos lipídicos, que pueden inhibir la biosíntesis de la coenzima Q10 (ubiquinona) e inhibir la adenosinterifosfatasa sodio-potasio, además, la DOX puede causar la liberación de compuestos como la histamina, los metabolitos del ácido araquidónico, el factor activador de las plaquetas y el calcio, que pueden causar lesión a los miocitos (3,12,23,34,35).

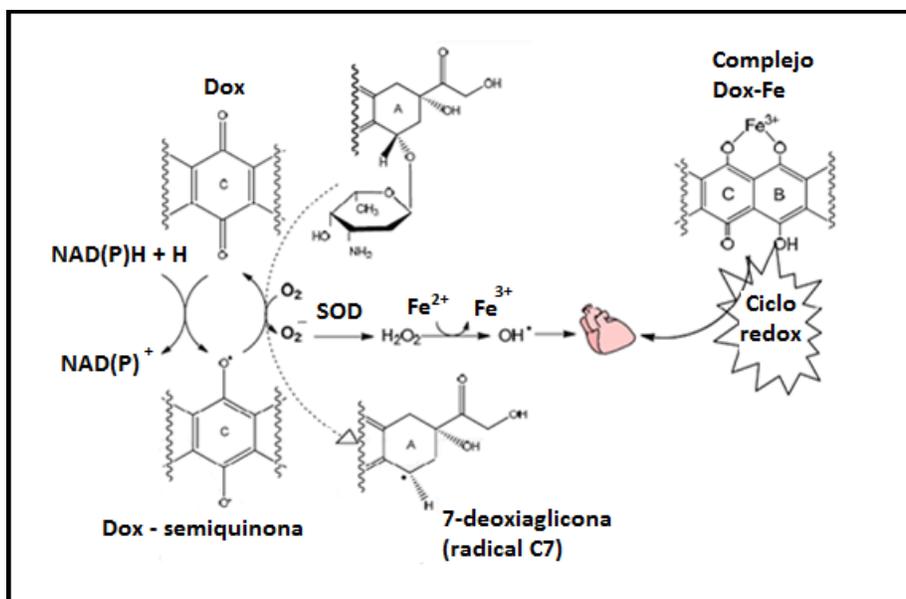


Figura 8. Formación de ROS por doxorubicina. Modificado Zambrano, 2018.

Las características citopatológicas de la cardiotoxicidad con doxorubicina incluyen: vesiculación característica de las células miocárdicas, pérdida de elementos estructurales subcelulares, degeneración mitocondrial, la pérdida de miofilamentos y la atrofia progresiva de las miofibras (23). El corazón es el órgano más sensible a la toxicidad causada por la DOX, debido al gran número de mitocondrias que contiene, aunado a su baja capacidad para la eliminación de peróxidos (3).

Estos cambios miocárdicos son acumulativos y potencialmente no reversibles. Se cree que la insuficiencia cardíaca surge directamente de la pérdida del miocardio funcional y de muchos procesos secundarios que contribuyen a la depresión de la función ventricular izquierda. El principal de ellos es el remodelado patológico, en el que la dilatación y el consiguiente exceso de poscarga se combinan para iniciar una espiral descendente de deterioro de la función, con adaptaciones hemodinámicas y neuro-hormonales posteriores a la disfunción ventricular izquierda (23,36).

En medicina humana la cardiotoxicidad se ha estudiado más a profundidad, dentro de los agentes antineoplásicos, los medicamentos que tienen el riesgo de producir la cardiotoxicidad se clasifican en dos tipos: Tipo I: la cardiotoxicidad con mecanismo similar a las antraciclinas. Su toxicidad cardíaca es dosis dependiente y es productora de un daño cardíaco irreversible, tipo II: la cardiotoxicidad con mecanismo similar al trastuzumab, relacionado con un daño cardíaco reversible que permite una recuperación de la funcionalidad y un reinicio del régimen si está indicado. Aunque ciertos medicamentos que actúan sobre los receptores de tirosin kinasa o el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico Her2/neu presentan efectos clínicos no deseados sobre el sistema cardiovascular que a diferencia de las antraciclinas no es asociada al uso de dosis acumuladas (37), véase figura 9.

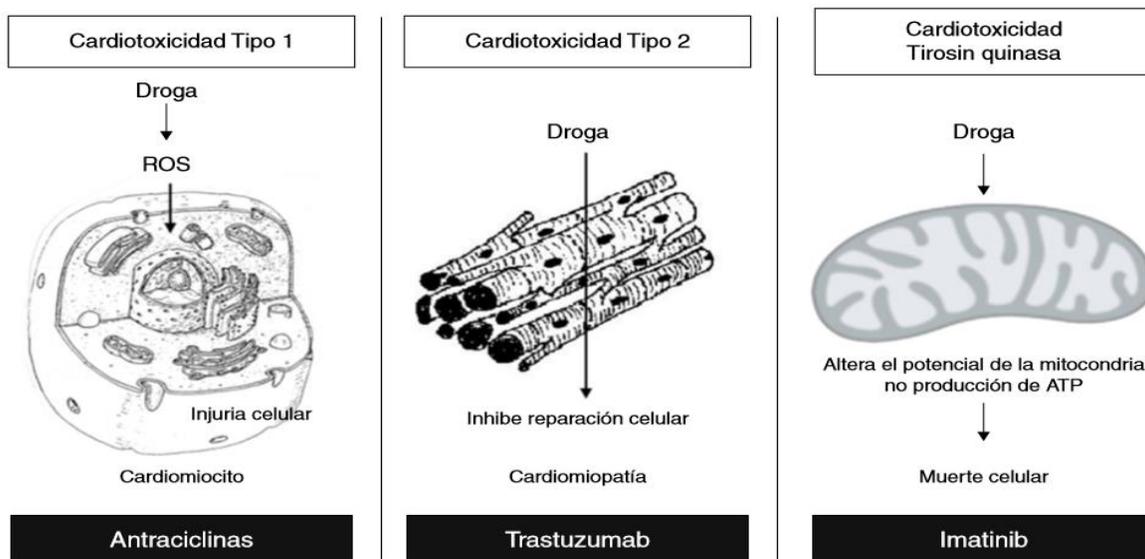


Figura 9. Mecanismos relacionados con los tipos de antineoplásicos que genera cardiotoxicidad. Tomado de Velásquez CA, González M, et al. 2015.

La herramienta más precisa para detectar la cardiotoxicidad subclínica del VD es el análisis de la velocidad miocárdica (Strain longitudinal e IVA), los cuales son predictores independientes de la aparición de cardiotoxicidad subclínica; sin embargo, existe reducción de todos los parámetros de disfunción sistólica del VD. Por tanto, debe ser implementado el uso combinado de éstos parámetros, en etapas tempranas de tratamiento de todos los pacientes que reciben Antraciclinas (24), esto es parte del diagnóstico que se realiza en humanos para la detección temprana de cardiotoxicidad, sin embargo, en este estudio no se hablara sobre ecocardiografía.

3.4 Yodo

En 1811 el químico francés Bernard Coutius obtenía nitrato potásico (salitre) quemando algas, al quemar estas quedaba nitrato que recuperaba añadiendo ácido sulfúrico para eliminar los otros residuo, un día añadió más ácido que la calentarse desprendía vapores violetas (38). En el año 1813 basado en las anotaciones de Bernard Coutius, Gay Lussac declaró que era un nuevo elemento al que se llamó "Yodo" (38). El yodo es un elemento químico del grupo de los Halógenos, que se clasifica en el grupo 7ª de la tabla periódica, posee un número atómico 53, un peso atómico de 126.9 y una solubilidad de 0.3g/L (38,39). En 1816 se utilizó yodo como un agente esterilizante (40).

Las especies de yodo que existen a pH de 7.4 son el yoduro (I^-), yodo molecular (I_2), ac. hopoyodoso (HOI) y el ion hipoyodito (OI^-), la más abundante forma de yodo es el yoduro (I^-) que asociado a sodio o a potasio es internalizado a diferentes tejidos por un transportador específico NIS (co-tranportador sodio-yodo) (39).

3.4.1 Yodo en procesos fisiológicos y neoplásicos

Las hormonas tiroideas tienen un papel muy importante en el metabolismo de la mayor parte de las células, en el inicio del crecimiento y en el desarrollo de la mayoría de los órganos, especialmente el cerebro, durante el embarazo y período posnatal inicial (41,42). El yodo se absorbe rápida y completamente, principalmente en el intestino delgado, alcanzando la concentración máxima a las 2 horas de la ingesta. La presencia de alimentos en el estómago puede retrasar la absorción unos 10-15 minutos. Una vez absorbido, se distribuye rápidamente a través del líquido extracelular y se concentra en el tiroides, donde la entrada está mediada por el soporte sodio-yodo (12,42).

NIS es importante en la glándula mamaria lactante ya que participa en la translocación de I^- en sangre hacia la leche, aporte indispensable para la síntesis de hormonas tiroideas (HT) en el neonato, la regulación de NIS ocurre de manera órgano específica ya que en la tiroides su expresión es inducida por TSH (hormona estimulante de la tiroides) e inhibida por altas concentraciones de I^- y en la glándula mamaria su expresión depende de oxitocina y prolactina (39,40). En los últimos años se ha demostrado que el yodo molecular (I_2) es claramente más eficaz que el yoduro (I^-) (7), tanto en su distribución, captación y efectos antineoplásicos (43).

El I_2 puede ser captado por varios órganos independientes de NIS, por su naturaleza altamente reactiva puede unirse a diversos componentes intracelulares como lípidos, proteínas y especies reactivas de oxígeno sin necesidad de un proceso enzimático (43).

Estudios demuestran que el I_2 es responsable de efectos antitumorales por dos vías; 1) Ejerce un efecto directo relacionado con su oxidante, este puede disparar el potencial de membrana mitocondrial lo que desencadena en apoptosis mediada por mitocondrias y funciona como un eliminador y antioxidante protector que neutraliza los radicales HO; 2) Ejerce un efecto indirecto a través de la formación de un yodolípido conocido como 6-yodolactona (6-IL) y la activación de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas tipo Gamma (PPAR γ) que a su vez desencadenan vías apoptóticas o de diferenciación (39,43). PPAR γ inhibe el crecimiento de células cancerosas al inducir la detención del ciclo celular G0-G1, promover la diferenciación y revertir la transición epitelial-mesenquimal (EMT)(43).

La EMT a nivel molecular también está involucrada en la adquisición de quimio-resistencia por la inducción de transportadores tipo ABC y componentes antiapoptóticos como Bcl2, Bcl-xl o Survivina (9,11,43).

La dosis recomendada según la décima edición de "Dietas Recomendadas" es 1 mg/ día para niños y 2 mg/día para adultos (9).

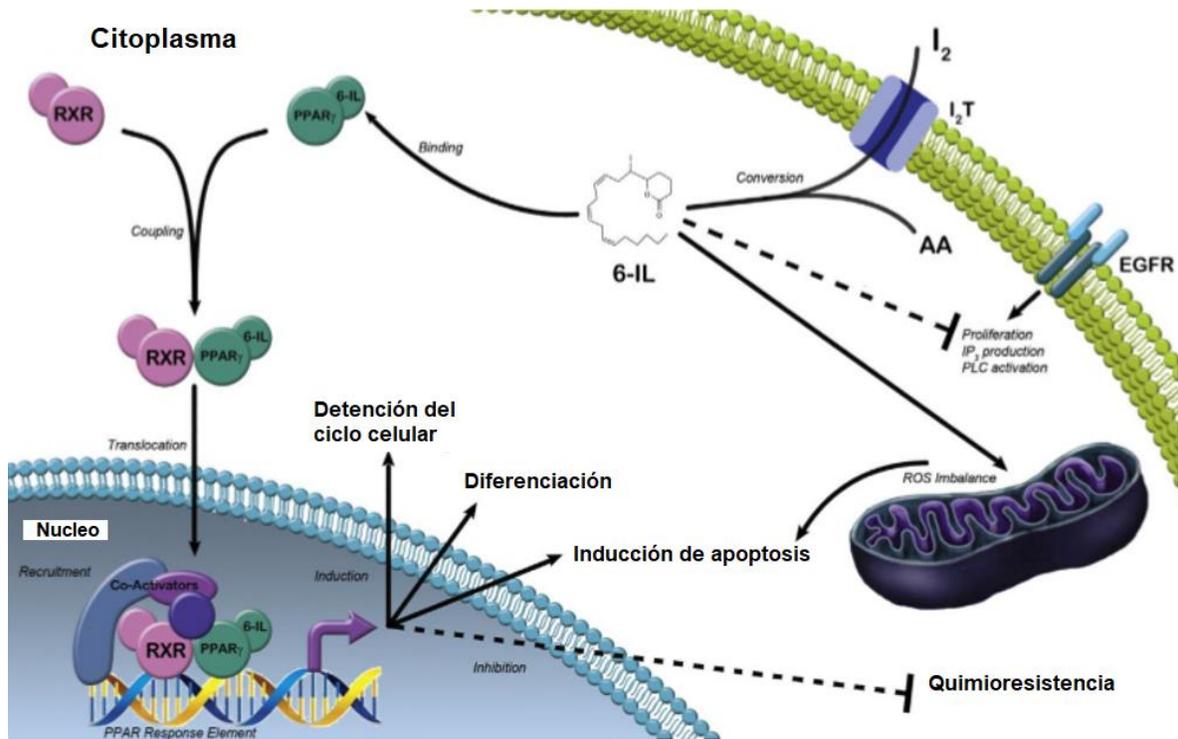


Figura 9. Acciones intracelulares del yodo molecular. Tomado de Nava-Villalba, 2014

El I_2 se incorpora a la membrana celular y se une con las moléculas de ácido araquidónico (AA) para generar 6-IL. Este yodolípido puede actuar en dos niveles: directamente sobre la membrana mitocondrial activando apoptosis como resultado del desequilibrio de especies de oxígeno reactivo.

También puede actuar de forma indirecta, mediante la activación de los receptores PPAR γ que desencadenan la detención del ciclo celular, la diferenciación y la inducción apoptótica, y restringen la instalación de quimio-resistencia (43).

4. Justificación

En México el CMC ha aumentado significativamente, aunque existe abundante información sobre este tipo de cáncer, no ha sido posible conocer a fondo su etiología ni los mecanismos responsables de su activación, sin embargo, se han identificado factores relacionados con su incidencia donde destacan los genéticos-hereditarios, reproductivos y dietéticos. En México el tratamiento convencional es la mastectomía conjunta con OSH y protocolos quimioterapéuticos. Es de interés que el cáncer mamario canino presente características clínico-patológicas similares al del humano, esto nos lleva a considerar un estudio clínico inter-especie.

Nuestro trabajo pertenece a un proyecto más amplio enfocado a estudiar a detalle las características del I_2 como coadyuvante en procesos donde se aplique doxorrubicina con fines quimioterapéuticos, a fin de encontrar un protocolo más eficaz y con menos efectos secundarios.

En el presente trabajo se describen los efectos agudos de la administración de DOX y la posible adyuvancia del I₂ para reducir la gravedad de la cardiotoxicidad inducida por DOX.

En 2002, la tasa de mortalidad por cáncer de mama ajustada por edad fue tres veces mayor en los EE. UU. que en Japón (8). La medicina tradicional contra el cáncer de mama ha usado durante mucho tiempo malezas ricas en yodo como tratamiento contra el cáncer para suavizar los tumores y reducir la nodulación (8,44).

5. Hipótesis

La Doxorubicina provoca cardiotoxicidad aguda en el perro, que se refleja en alteraciones bioquímicas y/o electrocardiográficas, una infusión lenta con intervalos de administración más cortos y la suplementación de yodo molecular atenuarán dichos efectos.

6. Objetivos

Objetivo general

Determinar si existen alteraciones electrocardiográficas en la administración de DOX a infusión de 60 minutos con una dosis de 30mg/m², y monitorear electrocardiográficamente el efecto del yodo molecular (I₂) sobre el corazón.

Objetivos Particulares

- Determinar si en nuestro protocolo, existe la presencia de alteraciones electrocardiográficas durante la infusión y administración de los ciclos de DOX.
- Determinar el efecto de la suplementación de I₂ sobre las alteraciones electrocardiográficas y/o bioquímicas al final de los ciclos quimioterapéuticos.

7. Material y Métodos

7.1 Sujetos de estudio

Se valoró una población de 10 perros hembras con diagnóstico de cáncer mamario, con edad y raza indistintas, enteras y con salpingo-ovario-histerectomía que presentarán condiciones aceptables de salud. Este estudio se llevó a cabo mediante el consentimiento informado de los propietarios. Todos los procedimientos llevados a cabo con las pacientes fueron aprobados por el Comité de ética en investigación del Instituto de Neurobiología de la UNAM (Protocolo # 102).

7.2 Lugar de estudio

Los procedimientos clínicos se llevaron a cabo en el Hospital de Pequeñas Especies de la Universidad Autónoma de Querétaro y Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán; en este último se realizaron además los análisis clínicos. La histopatología y las pruebas bioquímicas de CK-MB fueron llevadas a cabo en el Instituto de Neurobiología de la UNAM.

7.3 Evaluación de la salud

Las pacientes fueron evaluadas para determinar su ingreso a la investigación mediante análisis clínicos (Hemograma, química sanguínea, examen general de orina), ultrasonido, electrocardiograma, estudio radiográfico de tórax y evaluación clínica. Con estos estudios se determinó la estadificación clínica y el estado de salud general de la paciente.

La evaluación cardiaca que se llevó a cabo forma parte integral del estudio donde se evaluaron diversos parámetros que incluyeron la determinación de grado de malignidad tumoral, marcadores moleculares mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa) e inmunohistoquímica, calidad de vida, respuesta tumoral, etc... sin embargo en este trabajo solo se aborda el tema relacionado a la evaluación cardiaca mediante trazos electrocardiográficos asociada a la administración de I₂ y DOX.

7.4 Protocolo quimioterapéutico de estudio

El protocolo de quimioterapia consiste en la aplicación de 4 ciclos de Doxorrubicina a dosis terapéutica (30mg/m²) a intervalos de 15 días e infusión intravenosa de 60 minutos. El grupo experimental recibió vía oral 10 mg de yodo molecular cada 12 horas desde una semana antes de la primera quimioterapia y hasta el proceso quirúrgico de mastectomía, el grupo control recibió placebo cada 12 horas comenzando una semana antes de la primera quimioterapia y hasta el proceso quirúrgico de mastectomía. Este protocolo se aplicó basándonos en los resultados obtenidos en la publicación Zambrano,2018 (45).

7.5 Evaluación electrocardiográfica

Se realizó una evaluación inicial a las pacientes para determinar la ausencia de alteraciones cardiacas antes de ser incluidas en la investigación. En cada ciclo de quimioterapia se efectuaron lecturas electrocardiográficas durante un periodo de 24 horas a intervalos de 0, 0.5, 1, 3, 9,15, 21 y 24 horas. Se realizó una lectura más al finalizar el protocolo quimioterapéutico y como procedimiento prequirúrgico de la mastectomía. Para la medición de los trazos electrocardiográficos, se registró un

complejo de la derivación II a una velocidad de 50 mm/s y 10 mm/mV en un electrocardiógrafo marca Schiller y SONO ECG 9600 TOUCH (figura 7 índice A).

7.6 Análisis estadístico

Se realizó la prueba ANOVA y T student para el control de los resultados, así como comparaciones múltiples entre grupo control y grupo experimental.

7.7 Metodología

Se tomaron pacientes caninas del Hospital de Pequeñas Especies de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán con tumores de glándula mamaria, previa evaluación con análisis de gabinete (HG, QS, EGO), ultrasonido, electrocardiograma, estudio radiográfico de tórax y evaluación clínica, una vez que los pacientes fueron evaluados y aptos para comenzar el protocolo se les dividirá en dos grupos (control, experimental), se administró el yodo molecular vía oral cada 12 horas solo al grupo experimental y su correspondiente placebo para el grupo control.

Posteriormente se les cito para estadificar el tumor, este procedimiento se lleva a cabo por punción con aguja fina (PAF) y biopsia, con el paciente en un plano anestésico para el mejor manejo posible. Este es un proyecto integral donde se evaluaron muchos parámetros, pero específicamente en este trabajo solo se abordará el tema relacionado a la electrocardiografía asociada a la administración de I₂ y DOX.

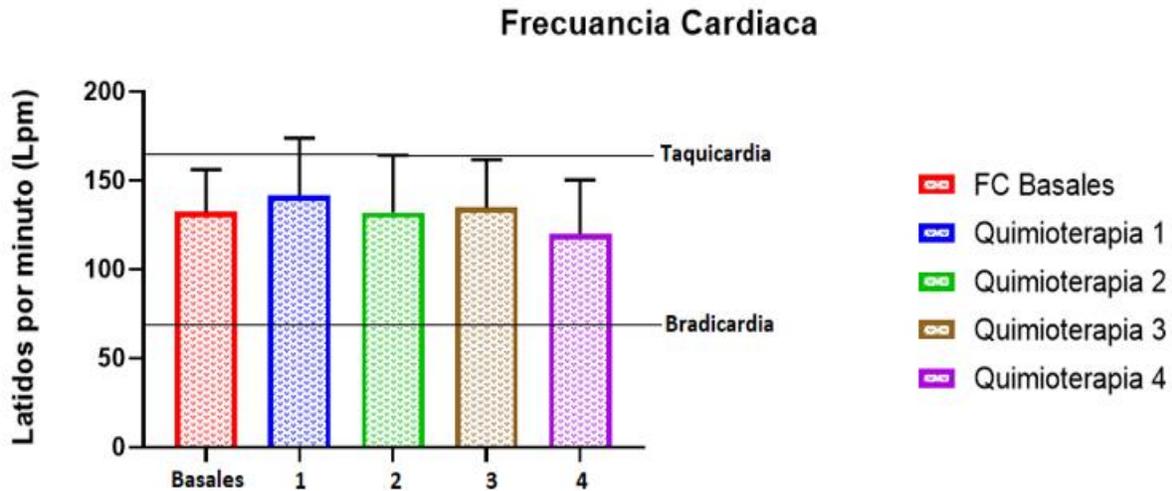
Para nuestro MOD, se recabaron 8 tomas electrocardiográficas en cada administración de DOX, las cuales fueron registradas en una bitácora para saber su orden exacto para así monitorear al paciente electrocardiográficamente durante un periodo de 24 horas, esto se repitió en las 4 sesiones de quimioterapia a cada paciente. Los electrocardiogramas serán evaluados al final de las 4 sesiones con un total de 32 electrocardiogramas por paciente, estos serán comparados con valores bibliográficos ya estandarizados (normales) y su electrocardiograma basal el cual se tomó en la primera cita, esto para ver cualquier tipo de alteración en la conducción eléctrica del corazón.

8. Resultados

En total se utilizaron 10 perros hembras con cáncer mamario en etapas clínicas I a V y con salud aceptable, como se menciona anteriormente se evaluará el protocolo modificado comparando los valores electrocardiográficos del grupo control contra el grupo experimental.

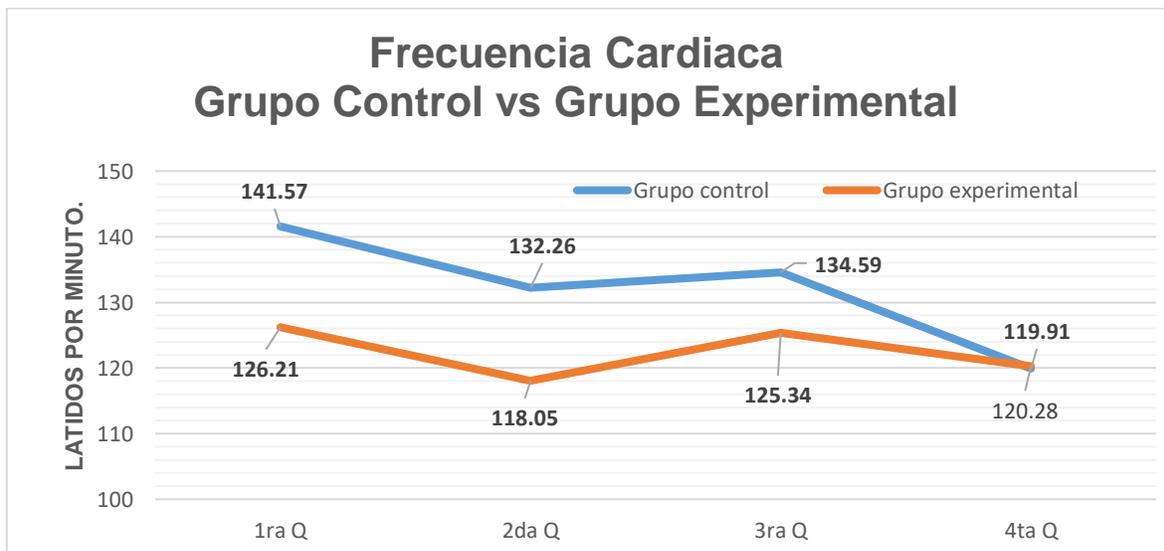
Frecuencia Cardiaca

La gráfica 1, muestra los promedios totales para la frecuencia cardiaca del protocolo modificado grupo control. Se observó que todos los promedios estuvieron por encima de 120 lpm y por debajo de 140 lpm, lo cual indica que no hubo proceso alguno de bradicardia ni taquicardia. En este caso no existe diferencia estadística significativa, por lo que se rechaza H_1 .



Gráfica 1. Promedios de FC para grupo control por quimioterapia. No se observa diferencia estadística significativa (ANOVA de una vía) y se rechaza H_1 (t de Student).

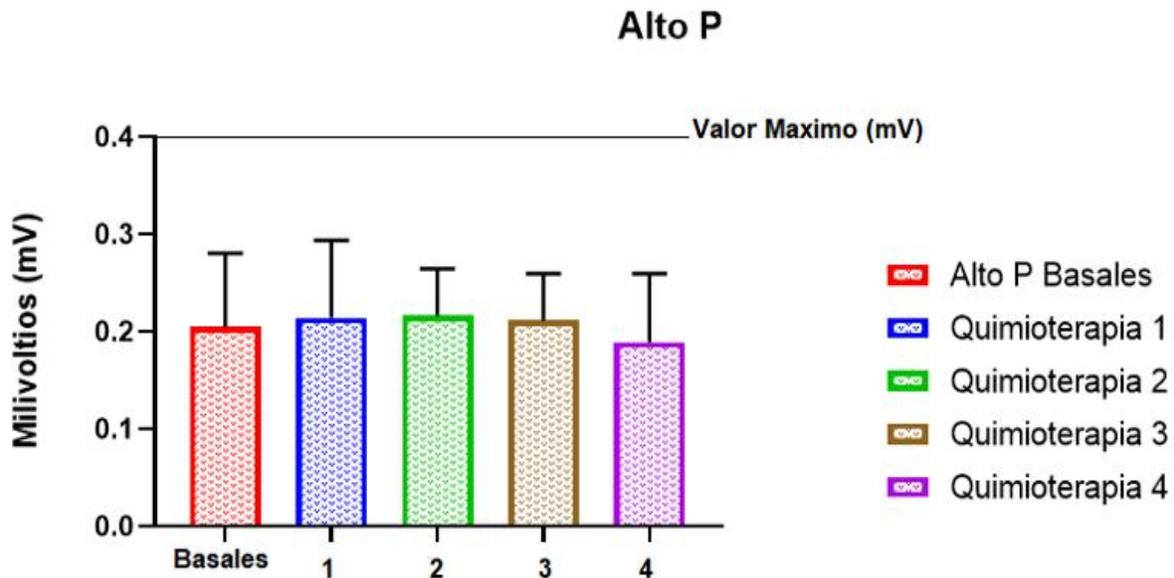
La gráfica 2, muestra la comparación de la FC entre el grupo control y grupo experimental durante las cuatro quimioterapias. Aunque no existen diferencias significativas entre quimioterapias, se observa que el grupo experimental presentó una notoria disminución en su FC, grupo que recibió I_2 .



Gráfica 2. Promedio de FC de ambos grupos, divididos por quimioterapia. No se observan diferencias significativas entre quimioterapias (ANOVA de una vía).

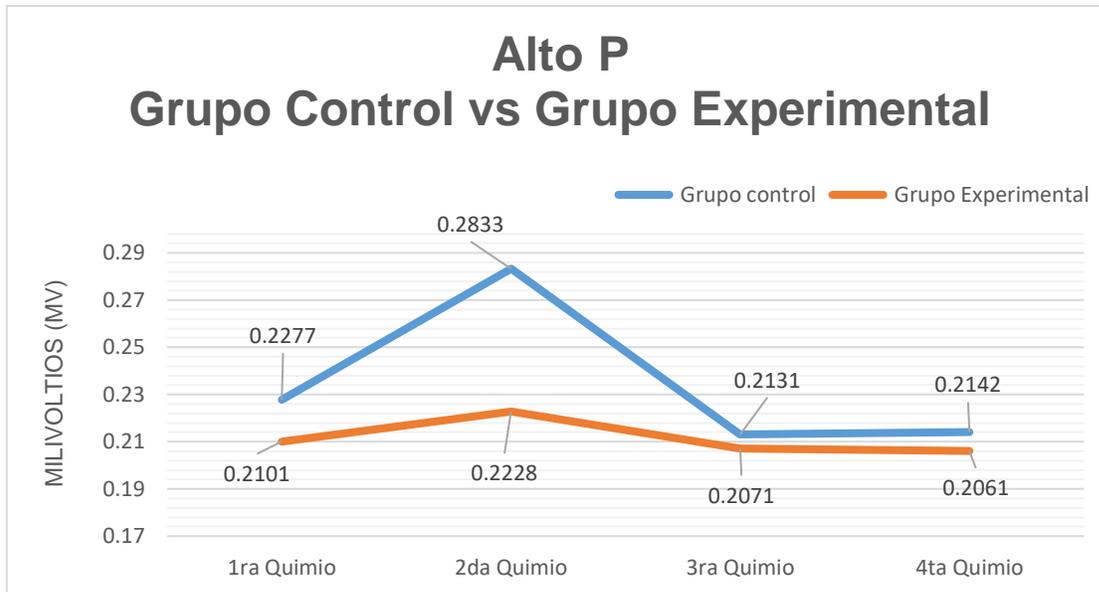
Altura de onda P

Comenzaremos a dar lectura de los datos obtenidos del electrocardiograma comenzando con la onda P (gráfica 3), en la cual se observan los promedios de las quimioterapias, así como el promedio basal para la altura de la onda P, en este caso no se observa diferencia estadística significativa, por lo que se rechaza H_1 .



Gráfica 3. Promedios de la altura de P para grupo control por quimioterapia. No se observa diferencia estadística significativa (ANOVA de una vía) y se rechaza H_1 (t de Student).

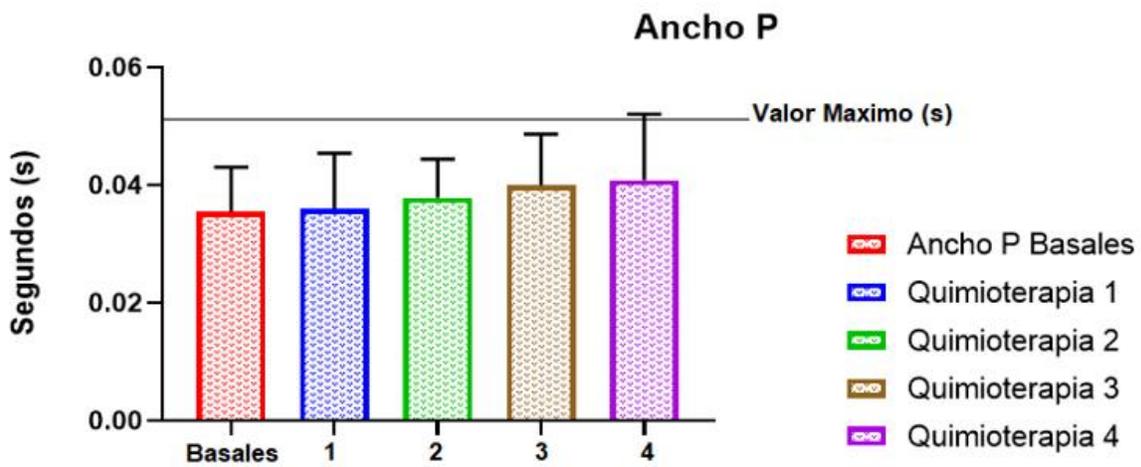
La gráfica 4, muestra la comparación de la altura de P entre el grupo control y grupo experimental durante las cuatro quimioterapias. No existen diferencias significativas entre quimioterapias, pero se observa que el grupo experimental (grupo que recibió I_2) presentó una disminución en sus valores (mV).



Gráfica 4. Promedio de la altura de P de ambos grupos, divididos por quimioterapia. No se observan diferencias significativas entre quimioterapias (ANOVA de una vía).

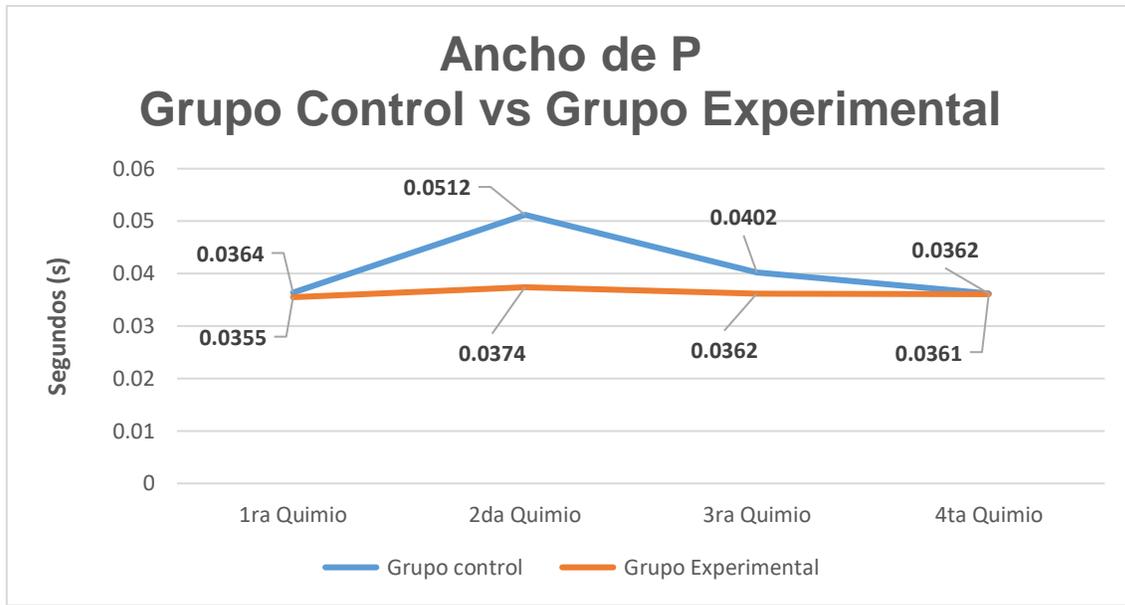
Ancho de onda P

La gráfica siguiente (grafica 5) nos muestra los promedios del ancho de la onda P por quimioterapia y su promedio basal solo del grupo control, en este caso no se observa diferencia estadística significativa, por lo que se rechaza H_1 .



Gráfica 5. Promedios del ancho de P para grupo control por quimioterapia. No se observa diferencia estadística significativa (ANOVA de una vía) y se rechaza H_1 (t de Student).

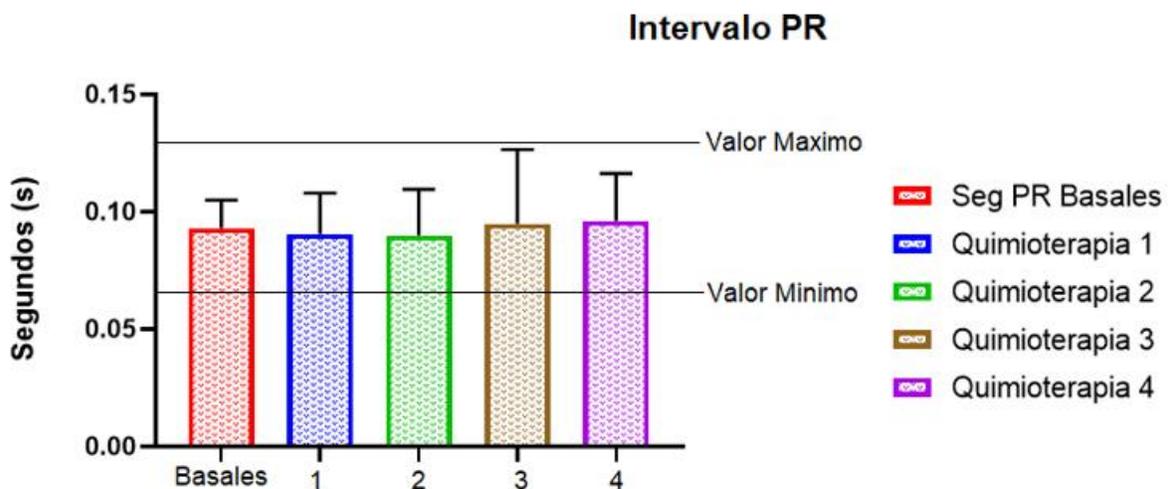
Aquí se observa (grafica 6) la comparación de los promedios del ancho de la onda P entre el grupo control y grupo experimental de todas las quimioterapias, no se observa diferencia estadística significativa entre los grupos, pero si una tendencia de valores más bajos en el grupo experimental (grupo que recibió I_2).



Gráfica 6. Promedio del ancho de la onda P de ambos grupos, divididos por quimioterapia. No se observan diferencias significativas entre quimioterapias (ANOVA de una vía).

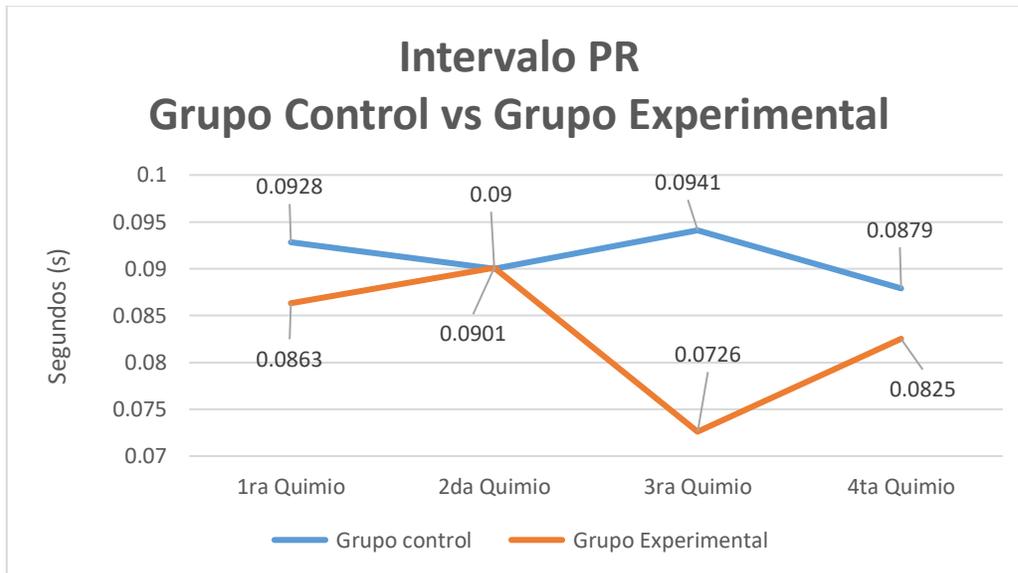
Intervalo PR

Nuestra siguiente gráfica 7 representa los promedios del intervalo PR para todas las quimioterapias del grupo control, así como su medición inicial (basal), en este caso no se observa diferencia estadística significativa por lo que se rechaza H_1 . Asumimos que el tiempo de que tarda el estímulo eléctrico en recorrer toda la porción supraventricular (desde el nódulo sinusal hasta haber atravesado completamente el nódulo auriculoventricular) es normal para este grupo.



Gráfica 7. Promedios del intervalo PR para grupo control por quimioterapia. No se observa diferencia estadística significativa (ANOVA de una vía) y se rechaza H_1 (t de Student).

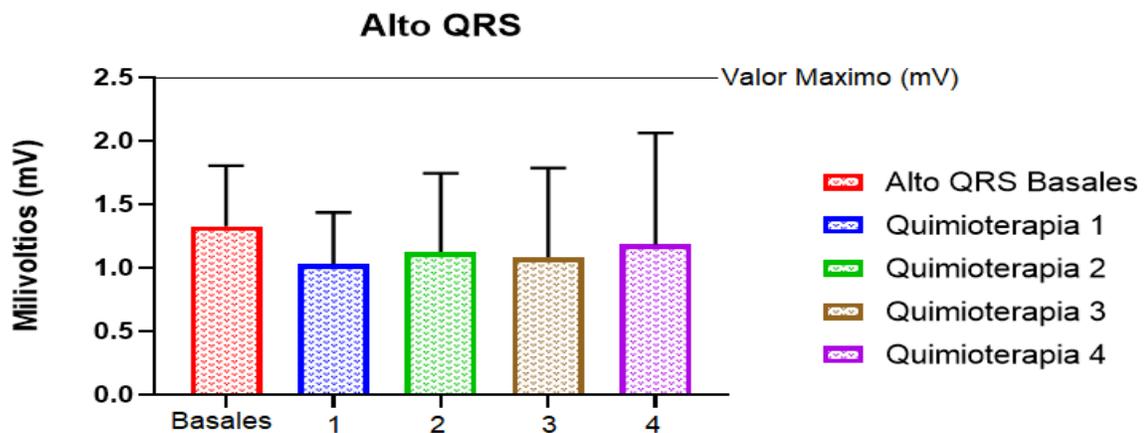
La comparación entre grupo control y grupo experimental para el intervalo PR se observa en la siguiente grafica número 8. No existe diferencia estadísticamente significativa, pero podemos observar nuevamente que nuestros valores del grupo experimental (grupo que recibió I₂) fueron siempre menores al del grupo control que recibió el placebo.



Gráfica 8. Promedio del intervalo PR de ambos grupos, divididos por quimioterapia. No se observan diferencias significativas entre quimioterapias (ANOVA de una vía).

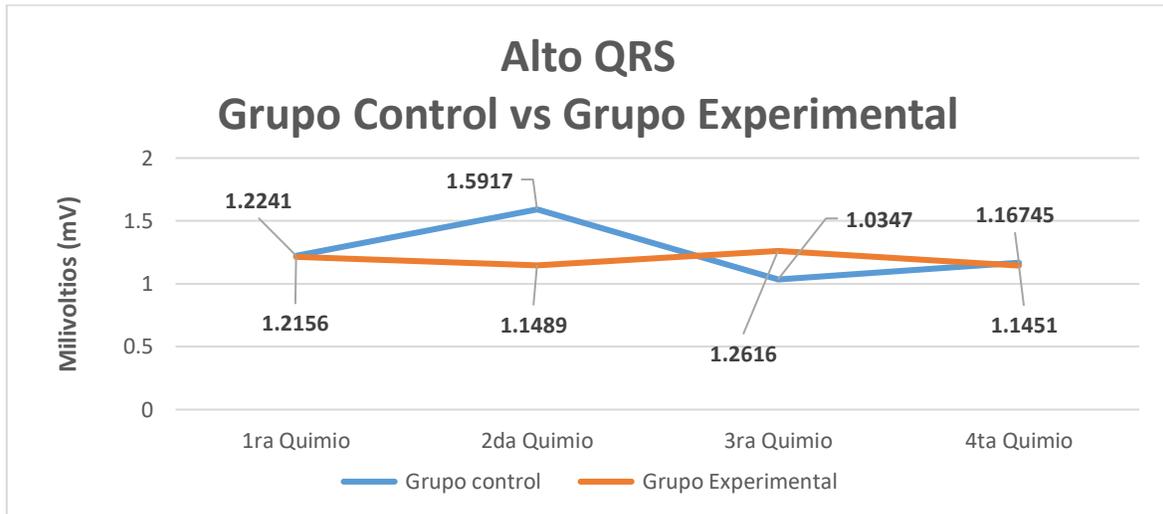
Alto onda QRS

La gráfica número 9 muestra los promedios y medición basal de alto de onda P solo para el grupo control, aquí observamos que no existe diferencia estadística significativa por lo que se rechaza H₁, podemos esperar entonces que la actividad ventricular en específico la despolarización ventricular no ha sido alterada.



Gráfica 9. Promedios de la altura de onda QRS para grupo control por quimioterapia. No se observa diferencia estadística significativa (ANOVA de una vía) y se rechaza H₁ (t de Student).

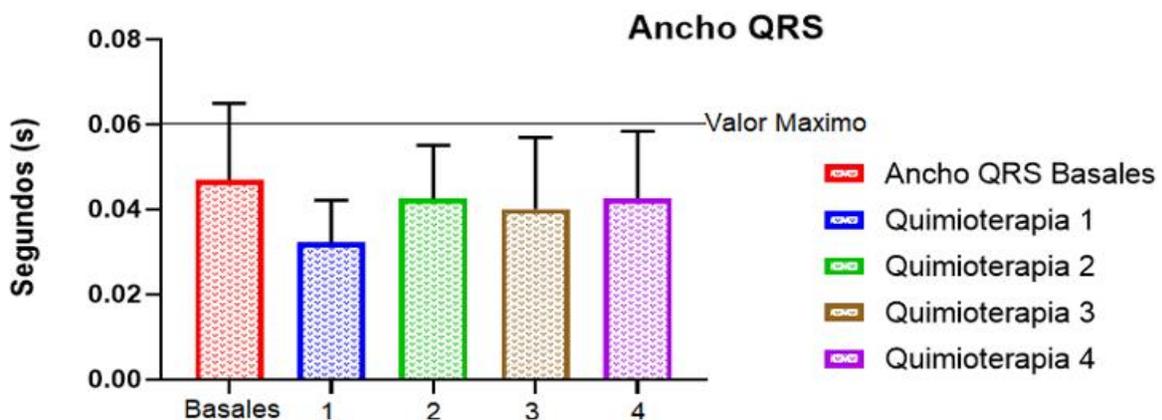
A continuación, podremos observar (gráfica 10) la comparación de medias por quimioterapia entre el grupo control y grupo experimental. En esta onda tampoco existe diferencia estadística significativa, solo se observa que el grupo experimental (grupo que recibió I₂) siempre se mantuvo constante y por debajo de los valores del grupo control, a excepción de la quimioterapia 3 en donde el valor del grupo control fue menor.



Gráfica 10. Promedio de la altura de onda QRS de ambos grupos, divididos por quimioterapia. No se observan diferencias significativas entre quimioterapias (ANOVA de una vía).

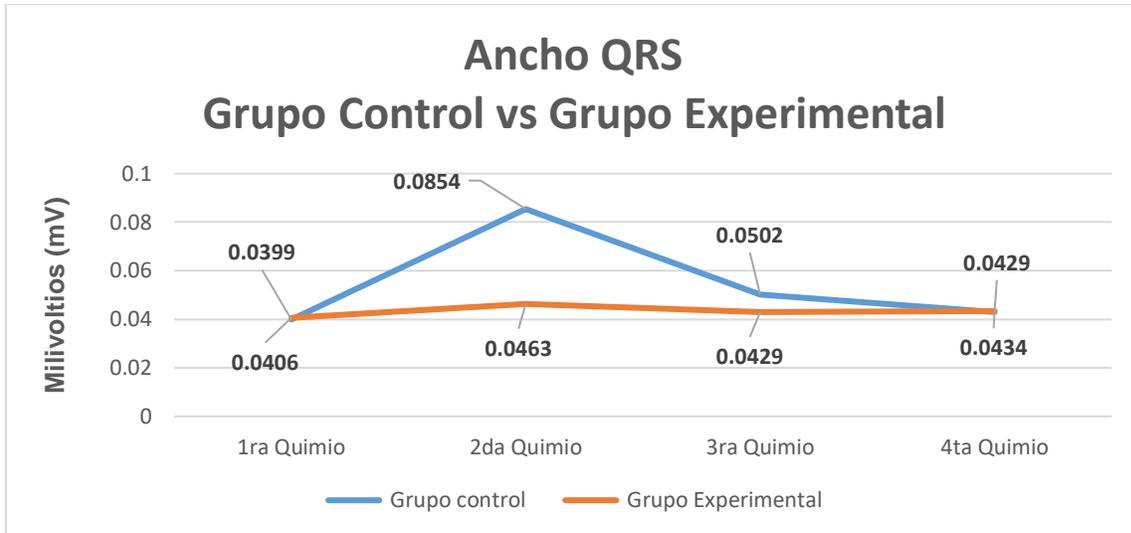
Ancho de onda QRS

Las mediciones para esta onda se observan en la siguiente gráfica número 11, en la cual podemos observar los promedios y medición basal del ancho de la onda QRS solo para el grupo control, observamos que no existe diferencia estadística significativa por lo que se rechaza H₁.



Gráfica 11. Promedios del ancho de onda QRS para grupo control por quimioterapia. No se observa diferencia estadística significativa (ANOVA de una vía) y se rechaza H₁ (t de Student).

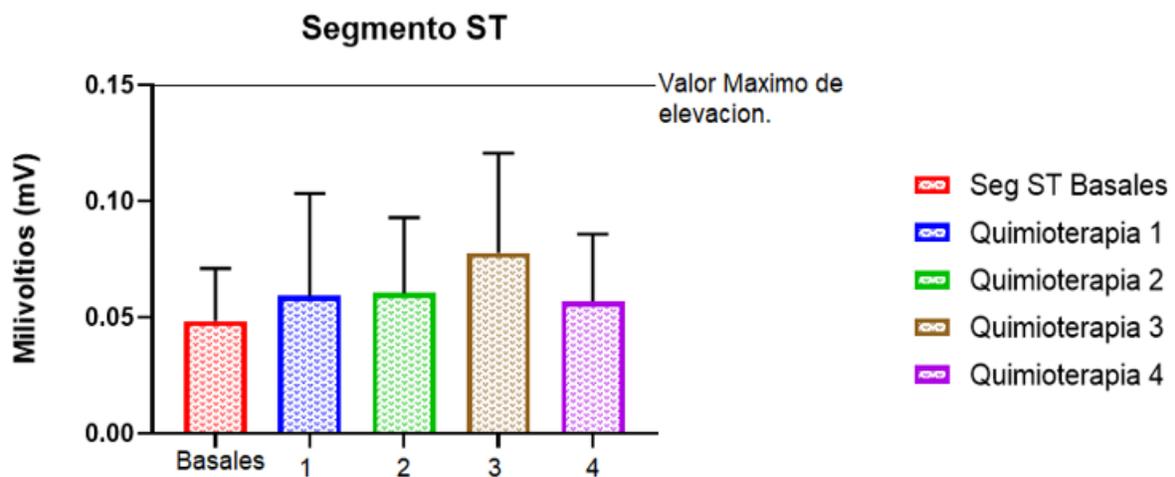
En la siguiente gráfica número 12 se observa la comparación entre grupo control y experimental, no existe diferencia significativa, pero se observa que el grupo experimental (grupo que recibió I₂) siempre mantuvo una tendencia estable durante todas las quimioterapias.



Gráfica 12. Promedio del ancho de la onda QRS de ambos grupos, divididos por quimioterapia. No se observan diferencias significativas entre quimioterapias (ANOVA de una vía).

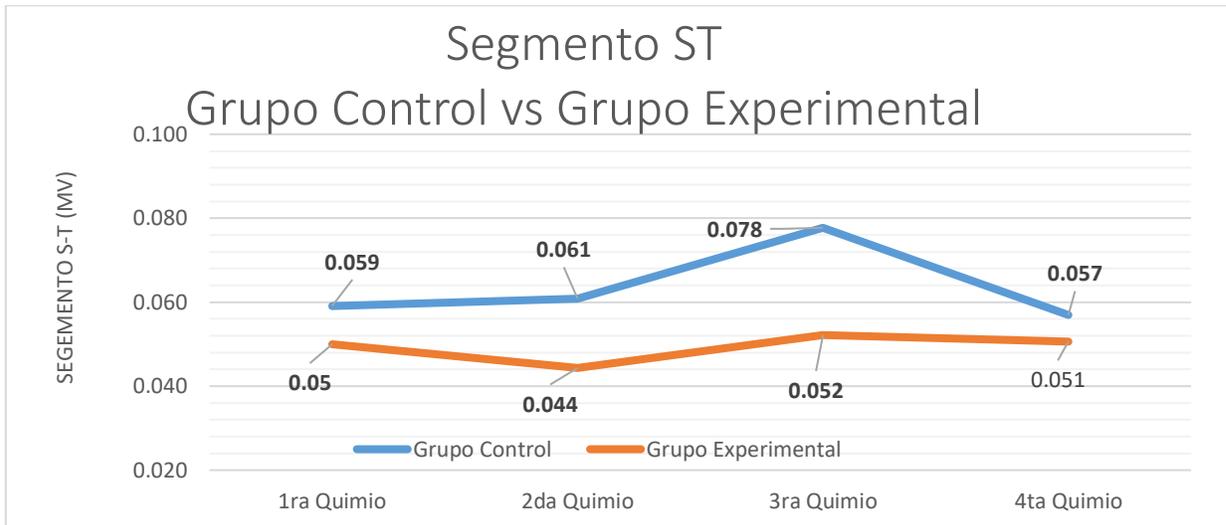
Segmento ST

Otro segmento analizado fue el ST el cual en la bibliografía se reporta más afectado, en la gráfica 13 se observan tanto los promedios iniciales (basales) como los de las cuatro quimioterapias de dicho segmento solo del grupo control, en este caso no existe diferencia estadística significativa y se rechaza H₁.



Gráfica 13. Promedios del del segmento ST para grupo control por quimioterapia. No se observa diferencia estadística significativa (ANOVA de una vía) y se rechaza H₁ (t de Student).

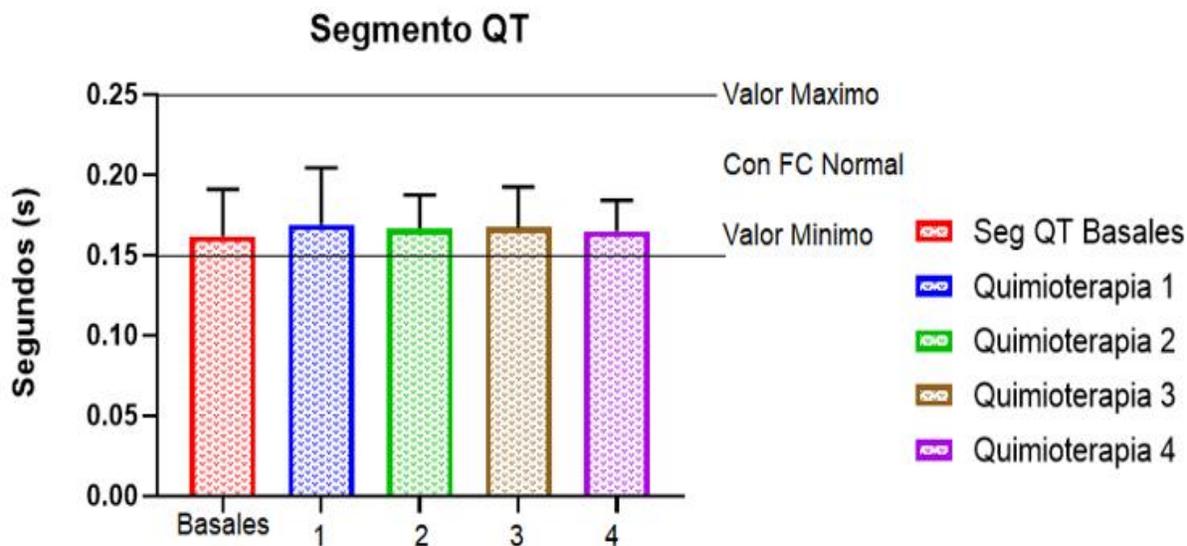
Por otro lado, la gráfica 14, describe el comportamiento del voltaje en el segmento ST durante las cuatro quimioterapias, no existe diferencia estadística significativa, pero nos muestra una tendencia y disminución en el voltaje de los pacientes a los cuales se les administro I₂ (grupo experimental).



Gráfica 14. Promedio del ancho de la onda QRS de ambos grupos, divididos por quimioterapia. No se observan diferencias significativas entre quimioterapias (ANOVA de una vía).

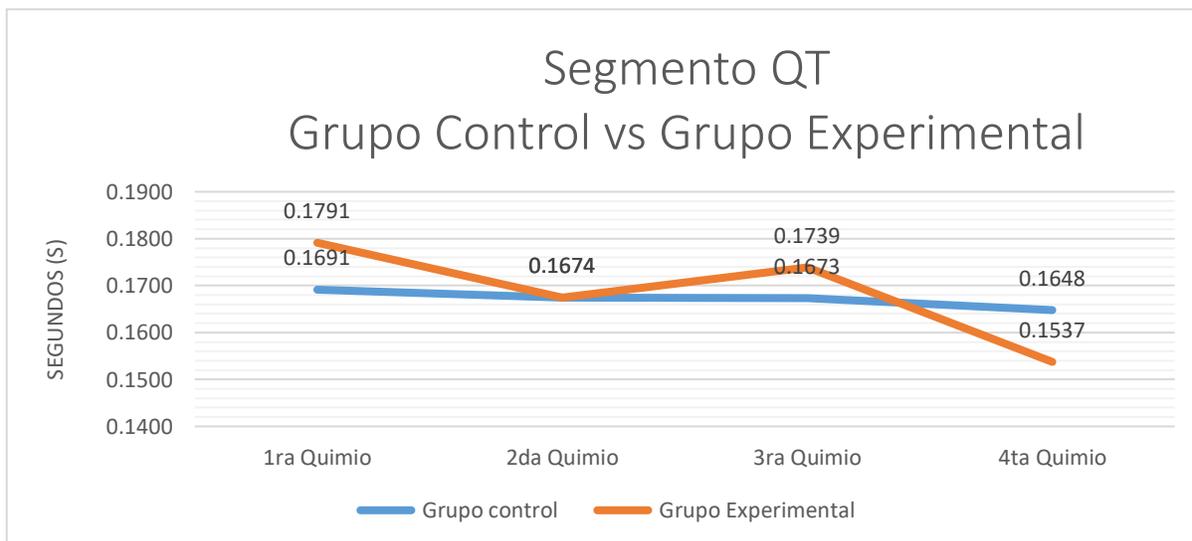
Intervalo QT

El siguiente intervalo a analizar es el QT, representa el tiempo transcurrido desde la primera despolarización hasta la repolarización final ventricular (36), la gráfica 15 nos muestra los promedios totales por quimioterapia y su medición basal solo para el grupo control, en ellos no se aprecia ninguna diferencia estadística significativa, por lo tanto, se rechaza H₁. Por consiguiente, creemos que la duración de la sístole ventricular no fue alterada.



Gráfica 15. Promedios del del segmento ST para grupo control por quimioterapia. No se observa diferencia estadística significativa (ANOVA de una vía) y se rechaza H_1 (t de Student).

En la siguiente gráfica número 16 se observa el comportamiento de ambos grupos durante las cuatro quimioterapias, no existe diferencia estadística entre quimioterapias aquí observamos que no existe ninguna relación entre la administración de I_2 y la disminución en el tiempo de este segmento, aunque el promedio de la cuarta quimioterapia del grupo experimental (grupo que recibió I_2) fue muy por debajo del grupo al que solo se le administro placebo.



Gráfica 16. Promedio segmento QRS de ambos grupos, divididos por quimioterapia. No se observan diferencias significativas entre quimioterapias (ANOVA de una vía).

9. Discusión

En medicina humana existe una sub especialidad médica llamada Cardio-oncología, la cual se orienta al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiacas en pacientes con cáncer. Esta especialización se hace necesaria debido a que los agentes antineoplásicos son potencial o directamente cardio tóxicos (6). En medicina veterinaria este tipo de asociaciones entre disciplinas, nos presentan una nueva plataforma de investigación como lo es nuestro trabajo, en donde se evalúan los efectos tóxicos sobre el corazón a causa de las terapias contra el cáncer y nuevas perspectivas sobre la biología de las enfermedades cardiacas (6,26).

El presente estudio fue diseñado para evaluar los efectos cardioprotectores del I₂ en conjunto con DOX a corto plazo, la antraciclina más eficaz y comúnmente utilizada para tratar el cáncer mamario (3). En medicina humana, el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos que genera la DOX, así como la prevención, diagnóstico y tratamiento han permitido estrategias para la reducción en la incidencia de signos clínicos asociados a su administración (3,42).

Nuestros datos corroboraron que no existieron cambios electrocardiográficos agudos como los ya descritos en la bibliografía (25,46), nuestro estudio describe la relación entre el grupo al que se le administró el I₂ y al que se le aplicó placebo. Para este estudio se administró para ambos grupos (control y experimental) la dosis de 30 mg/m² de DOX, que es el promedio encontrado en la literatura para el tratamiento de cáncer mamario canino (3,10,25).

El intervalo QT, intervalo ya descrito en la bibliografía como principal afectado en la administración de DOX (36,46), este coincide en el tiempo con la sístole ventricular, tanto del período de despolarización como de repolarización, se extiende desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T. Para este intervalo nuestros resultados para fueron no concluyentes, ya que no hay diferencia estadísticamente significativa por el tamaño de la muestra y no se presentó ninguna tendencia del grupo al cual se le administro el I₂, en el artículo Herman EH.et al 1981(36), demuestra la prolongación del intervalo QT asociado a la administración de DOX, así como otros cambios, los cuales fueron, una reducción del intervalo RR y aplanamiento de la onda T, estos cambios fueron relevantes para determinar el daño sobre el corazón y su conducción (36). Un intervalo QT prolongado hace referencia a una anomalía en un electrocardiograma (véase figura 24), esta anomalía refleja una alteración en la manera en la que las cavidades inferiores del corazón (ventrículos) conducen electricidad (29,46).

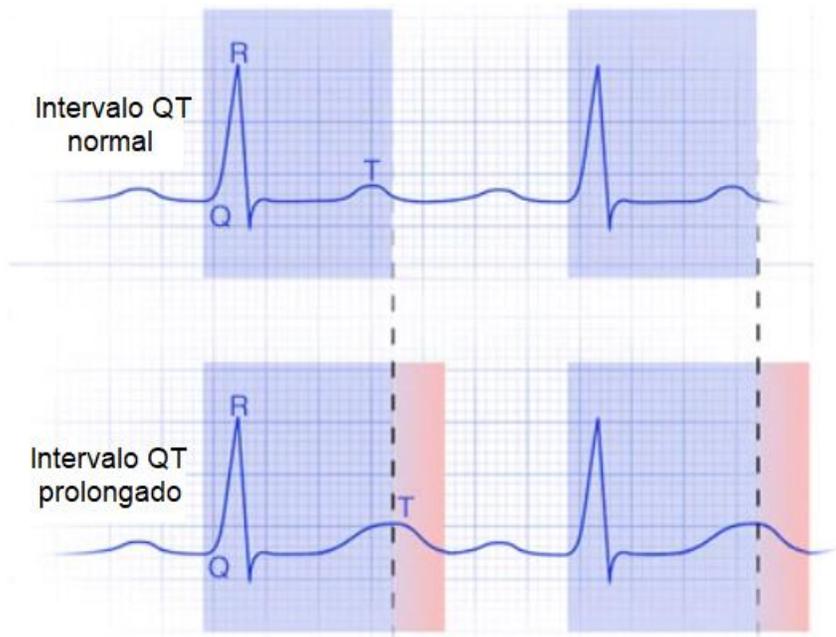


Figura 24. Intervalo QT normal y prolongado. Modificado de <https://www.mayoclinic.org>

Recientemente se han publicado artículos donde se afirma que la administración de DOX – I₂ fue acompañada por una atenuación significativa de los aumentos de CK-MB generados por las dosis altas de DOX (7). Con el fin de determinar si la protección cardíaca estaba relacionada con los efectos antioxidantes del I₂, se analizó la lipoperoxidación y la expresión de la enzima catalasa en el tejido del corazón, mostrando que los altos niveles de lipoperoxidación cardíaca observados en los animales tratados con DOX se evitaron cuando los animales fueron suplementados con I₂ (3).

Existen datos publicados en medicina veterinaria, donde se expone que una dosis superior a los 240mg/m² la DOX puede ejercer un efecto arritmogénico y con ello reducir la función miocárdica, esto se expresa en arritmias, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, bloqueo atrio ventricular y bloqueo de rama (46), para el caso de los humanos se ha demostrado, que existen cambios agudos que se presentan raramente o son transitorios, cambios en la onda ST, prolongación de QT, arritmias o Miopericarditis e insuficiencia cardíaca congestiva (6) esto no fue correspondiente con nuestros resultados, ya que no se observó ninguna anomalía ya descrita en la bibliografía veterinaria ni humana.

En el carcinoma mamario inducido por dimetilbenzantraceno (DMBA) en ratas, la solución de Lugol (mezcla de yodo y I₂) ejerce un efecto supresor sobre el desarrollo de la neoplasia mamaria, el tratamiento con I₂ de pacientes con enfermedad mamaria benigna se acompaña de una reducción bilateral significativa en el tamaño de las mamas, además de causar una remisión de los síntomas de la enfermedad, lo que no se observa cuando se administraron I⁻ o yoduro unido a proteínas (3,7). En un reciente estudio en el Instituto de Neurobiología de la UNAM (Alfaro, 2013(3)),

se demostró que, a través de la activación de PPAR γ (factores de transcripción activados por ligando), el tratamiento con I₂ a largo plazo aumenta la sensibilidad tumoral a DOX, inhibe la quimio resistencia y ejerce efectos cardioprotectores, permitiendo una reducción de cuatro veces en la dosis terapéutica de DOX. Estos resultados, junto con los efectos neoplásicos adyuvantes de I₂, nos llevan a proponer DOX en combinación con el suplemento de I₂ como una estrategia prometedora contra la progresión del cáncer mamario (3,6,12,41).

La medicina tradicional contra el cáncer de mama ha usado durante mucho tiempo malezas ricas en yodo como tratamiento contra el cáncer para suavizar los tumores y reducir la nodulación (8,44). La ingesta de yodo en Japón supera a la de la mayoría de los demás países, principalmente debido al consumo sustancial de algas, existe evidencia de sus efectos antioxidantes y anti-proliferativos en la prevención de enfermedades cardiovasculares y cáncer (8). En 2002, la tasa de mortalidad por cáncer de mama ajustada por edad fue tres veces mayor en los EE. UU. que en Japón (8).

10. Conclusiones

1.- No existieron cambios electrocardiográficos aparentes en dos meses de procedimiento a una dosis de 30mg/m^2 , con intervalos de 15 días entre quimioterapia en una infusión intravenosa de 60 minutos.

2.- Existe una clara disminución del voltaje (mV) y amplitud del grupo experimental (grupo al que se le administró el I_2) en sus mediciones de frecuencia cardiaca, onda P, Intervalo PR, Ancho QRS y segmento ST, comparado con el grupo control. Aunque no existe diferencia estadística por el número de datos recabados.

3.- Para el grupo experimental en el segmento QT, se observó una clara disminución en amplitud (s) solo en la 4 aplicación de la DOX comparado con el grupo control. Aunque no existe diferencia estadística por el número de datos recabados.

4.- Nuestros datos hacen referencia a la existente posibilidad de que el I_2 tenga propiedades cardioprotectoras, aunque se necesitaría un número mayor de pacientes y pruebas complementarias descritas anteriormente.

11. Bibliografía

1. James M. Dobson BDXL. Manual de Oncología en Pequeños Animales. 3a Edición. Barcelona España; 2014. 351–366 p.
2. Withrow, Stephen J. VDM. Small Animal Clinical Oncology. Fourth. St. Louis, Missouri; 2007. 846 p.
3. Alfaro Y, Delgado G, Cárabez A, Anguiano B, Aceves C. Iodine and doxorubicin, a good combination for mammary cancer treatment: antineoplastic adjuvancy , chemoresistance inhibition , and cardioprotection. 2013;1–11.
4. Gustafson DL, Thamm DH. Pharmacokinetic Modeling of Doxorubicin Pharmacokinetics in Dogs Deficient in A B C B1 Drug Transporters. 2010; 1:579–86.
5. Gillings S, Johnson J, Fulmer A, Hauck M. Effect of a 1- hour IV infusion of doxorubicin on the development of cardiotoxicity in dogs as evaluated by electrocardiography and echocardiography. Vet Ther. 2009;10(1–2):46–58.
6. Estrada Ramirez, C. (2016). Cardiotoxicidad inducida por el uso de Doxorubicina en Pacientes Hemato-Oncológicos, Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas Escuela de Estudios de Postgrado.
7. García SP, Alfaro Y, Anguiano B, Delgado G, Guzman RC, Nandi S, et al. Inhibition of N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis by molecular iodine (I₂) but not by iodide (I⁻) treatment: Evidence that I₂ prevents cancer promotion. Mol Cell Endocrinol. 2005;236(1–2):49–57.
8. Zava TT, Zava DT. Assessment of Japanese iodine intake based on seaweed consumption in Japan: A literature-based analysis. Thyroid Res. 2011;4:14.
9. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. The Extrathyronine Actions of Iodine as Antioxidant, Apoptotic, and Differentiation Factor in Various Tissues. Thyroid. 2013;23(8):938–46.
10. Landaverde Quiroz, (2016). Evaluación histopatológica de tumores mamarios caninos en respuesta al tratamiento con doxorubicina y yodo molecular. Médico Veterinario Zootecnista. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan UNAM.
11. Alfaro Hernández, Y. (2005). Yodo, un potente antioxidante protector del cancer mamario inducido por el N-Metil-N-nitrosourea. Maestra en Ciencias. Instituto de Neurobiología Campus Unam -UAQ, Juriquilla Queretaro.
12. Xin Y, Zhang S, Gu L, Liu S, Gao H, You Z, et al. Electrocardiographic and Biochemical Evidence for the Cardioprotective Effect of Antioxidants in Acute Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in the Beagle Dogs. Biol Pharm Bull. 2011; 34 (October): 1523–6.

13. Aires B. Tumores de Mama en la Perra. *Molecular LDO*, 2005;7:1–25.
14. Richard W. Nelson CGC. *Medicina Interna de Pequeños Animales*. 4ta Edición. Barcelona España: Elsevier Inc.; 2010.
15. Goldschmidt M, Peña L, Rasotto R Z V. Classification and grading of canine mammary tumors. *Vet Pathol*. 2011; 48(1): 117–31.
16. Sleenckx N, de Rooster H, Veldhuis Kroeze EJB, Van Ginneken C, Van Brantegem L. Canine Mammary Tumours, an Overview. *Reprod Domest Animals*. 2011;46(6):1112–31.
17. Christie M, Forsyth S, et al, *Small Animal Clinical Pharmacology*. *Vet Med*. Cap. 15, 335 - 366, 2008.
18. Andrew Novosad C. Principles of treatment for mammary gland tumors. *Clin Tech Small Anim Pract*. 2003 May 1 [cited 2018 Aug 2];18(2):107–9.
19. Woodward KN. *Veterinary Pharmacovigilance: Adverse Reactions to Vétérinary Medicinal Products*. 1st ed. Oxford, United Kingdom: Wiley-Blackwell; 2009. 762 p.
20. Krischke M, Hempel G, Völler S, André N, D’Incalci M, Bisogno G, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of doxorubicin in children with cancer: results of a “European Pediatric Oncology Off-patents Medicines Consortium” trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;78(6):1175–84.
21. Black WD. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 9th ed. Jim E. Riviere MGP, editor. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell; 2009. 1524 p.
22. Belshaw BE, Barandes M, Becker D V, Berman M. A Model of Iodine Kinetics in the Dog. 2016;(May):1078–93.
23. Toyoda Y, Okada M, Kashem MA. A canine of dilated cardiomyopathy induced by repetitive: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* Vol.115, N6 1367-73.
24. Villasmil Camacho JK, (2015). Evaluación Ecocardiográfica de la función ventricular derecha para la detección temprana de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. *Maestro de Ultrasonido en Cardiología*. Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Ciencias Médicas.
25. Plumb DC. *Plumb’s veterinary drug handbook*. 7th ed. Stockholm, Wisconsin: PharmaVet; 2011. 1567 p.
26. Hernandez BC, Alvarez DS, Weber FLR, Greene EJD. Cardiotoxicidad por antracíclicos. *Artículo de Revisión, Med Int México*, 2015;31:567-577.
27. Dalen EC, Pal HJ, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in people with cancer receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. Art. No.:CD005008, 2016.
28. Tobias Schwarz VJ. *Manual de Diagnóstico por Imagen del Torax en*

- Pequeños Animales. Edición 20. S E, editor. España; 2013.
29. J. Mucha Carlos, I. Castro M. C, Edgardo Lopez, Nestor Recchiuti GZ. Diplomado a Distancia: Cardiología en Perros y Gatos. Primera ed. CEAMVET, editor. Ciudad de Mexico; 2009.
 30. Virginia Luis Fuentes SS. Manual de Medicina y Cirugía Cardiorrespiratorias en Pequeños Animales. Edición S. España: Lexus; 2000.
 31. Ynaraja RE DMA. Manual de electrocardiografía clínica canina. 2da. Edición. Zaragoza España; 2012.
 32. Tien CC, Peng YC, Yang FL, Subeq YM, Lee RP. Slow infusion rate of doxorubicin induces higher pro-inflammatory cytokine production. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016;81:69–76.
 33. Mita MM, Natale RB, Wolin EM, Laabs B, Dinh H, Wieland S, et al. Pharmacokinetic study of aldoxorubicin in patients with solid tumors. 2015;341–8.
 34. Andrade JNBM, Camacho AA, Santos PSP, Fantinatti AP, Nunes N, Stopiglia AJ. Plication of the free wall of the left ventricle in dogs with doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Am J Vet Res*. 2005;66(2):238–43.
 35. Herman EH, Ferrans VJ. Reduction of Chronic Doxorubicin Cardiotoxicity in Dogs by Pretreatment. *Cancer Research* (Sep) 1981;41, 3436-40.
 36. Danesi R, Tacca MDEL, Bernardini N, Cardini G. Evaluation of the JT and Corrected JT Intervals as a New ECG Method for Monitoring Doxorubicin Cardiotoxicity in the Dog. 1989;327:317–27.
 37. Velásquez CA, González M, Berrouet MC, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(2):104–11.
 38. Martín-Sánchez M, Martín-Sánchez MT, Pinto G. Reactivo de lugol: Historia de su descubrimiento y aplicaciones didácticas. *Educ Quim*. 2013;24(1):31–36.
 39. Anguiano B. Funciones Tiroideas Y Extra-Tiroideas Del Yodo. *Mensaje Bioquímico*. 2010;XXXIV(2010):93–9.
 40. Kaiho T. Iodine Chemistry and Applications. New Jersey, EUA: John Wiley & Sons, Inc., Hoboken; 2015.
 41. Iwata A, Morrison ML, Roth MB, Iodine Protects Heart Tissue from Reperfusion Injury, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, USA, 1-7, 2014.
 42. Carretero Colomer M. Yoduro potásico. Prevención de la deficiencia de yodo. *Offarm*. 2008;27(07):74–6.

43. Nava-Villalba M, Aceves C. 6-Iodolactone, key mediator of antitumoral properties of iodine. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* [Internet]. 2014;112:27–33.
44. Rösner H, Möller W, Groebner S, Torremante P. Antiproliferative / cytotoxic effects of molecular iodine , povidone-iodine and Lugol ' s solution in different human carcinoma cell lines. *Oncol Lett*. 2016;549:2159–62.
45. Zambrano EX, Landaverde QB, Dueñas BAA, De Paz C MA, Hernández-Alberto G, Solorio PB, et al. Molecular iodine/doxorubicin neoadjuvant treatment impair invasive capacity and attenuate side effect in canine mammary cancer. *BMC Vet Res*. 2018;14(1):1–14.
46. Tilley LP, et al. *Essentials of Canine and Feline electrocardiography, interpretation and treatment*. Wilkins ELW, editor. 1992.