

**Universidad Nacional**  
**Facultad de Ciencias de la Salud**  
**Escuela de Medicina Veterinaria**

**Abordaje y Manejo de Neoplasias en Pequeñas Especies  
realizado en la Universidad Estatal de Colorado y en la  
Universidad Estatal de Kansas**

**Modalidad: Pasantía**

**Trabajo Final de Graduación para optar por el Grado  
Académico de Licenciatura en Medicina Veterinaria**

**Victoria Isabel Rivas Feoli.**

**Tutor: PhD. Alejandro Alfaro Alarcón.**

**Lector: MSc. Mauricio Jiménez Soto.**

**Lector: Lic. Mauricio Pereira Mora.**

**Campus Presbítero Benjamín Núñez, Heredia**

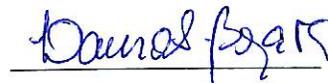
**2016**

**APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR**

Rafael Vindas Bolaños, Lic.  
Decano Facultad de Ciencias de la Salud



Laura Bouza Mora, MSc.  
Subdirectora Escuela de Medicina Veterinaria



Alejandro Alfaro Alarcón, PhD.  
Tutor



Mauricio Jiménez Soto, MSc.  
Lector



Mauricio Pereira Mora, Lic.  
Lector



Fecha: 2016

## **DEDICATORIA**

Deseo dedicar este trabajo a mi familia, amigos y profesores que me formaron en la persona que soy ahora.

Ustedes saben quiénes son, de verdad que sin ustedes no hubiera sido posible.

*In piam memoriam, Queso 2000-2016.*

## **AGRADECIMIENTO**

A mis padres Viria y Teo, Tita y Titi, no fue fácil y continuamos.

A mis hermanas, Lau por el apoyo y el ejemplo, Gaby por el cariño y Clau por crecer conmigo, ha sido divertido.

A mis compañeros de Internado, mis hermanos y hermanas escogidos, los fabulosos 5, mención especial a Solís que me levantó en varias ocasiones.

Mis amigas del alma, las Caritos y Gio, las quiero.

Al Dr. Mauricio Pereira, sin su apoyo incondicional la pasantía no habría sido posible.

A la U.N.A por proveerme la mejor formación en Medicina Veterinaria del país y por la ayuda en el financiamiento de la pasantía.

A los doctores Bernard Séguin (CSU) y Walter Renberg (KSU) por ser los mejores anfitriones, y a todos los miembros del personal de ambas instituciones que fueron parte importante de mi aprendizaje y me hicieron sentir bienvenida en un país diferente.

**Vicky.**

## ÍNDICE

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR.....	i
DEDICATORIA .....	ii
AGRADECIMIENTO.....	iii
ÍNDICE DE CUADROS.....	vi
ÍNDICE DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS .....	viii
RESUMEN.....	ix
ABSTRACT.....	x
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Antecedentes .....	1
1.2 Justificación.....	4
1.2.1. Importancia.....	4
1.3. Objetivos .....	5
1.3.1. Objetivo general .....	5
1.3.2. Objetivos específicos.....	6
<b>2. METODOLOGÍA .....</b>	<b>7</b>
2.1. Materiales y Métodos .....	7
2.1.1 Descripción general.....	7
2.1.2. Horario de trabajo.....	8
<b>3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>9</b>
3.1. Abordaje de casos oncológicos .....	15
3.2. Establecimiento de un diagnóstico.....	16
3.3. Tratamiento .....	18
3.3.1. Tratamiento quirúrgico.....	18
3.3.2. Tratamiento medicamentoso .....	18
3.3.3. Radioterapia .....	21
3.4. Seguimiento del caso.....	26
3.5. Relación con el cliente .....	26
3.6. Casos clínicos observados: Osteosarcoma (OSA).....	27
3.6.1 Diagnóstico.....	28
3.6.2. Tratamiento. ....	29
3.6.3 Metástasis y pronóstico .....	33

3.6.4. CASO 1. Universidad Estatal de Colorado. Abril,2016.....	34
3.6.5. CASO 2. Universidad Estatal Kansas. Mayo, 2016.....	37
4. CONCLUSIONES .....	39
5. RECOMENDACIONES .....	41
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	42
7. ANEXOS.....	45
Anexo 1.....	45
Anexo 2.....	46
Anexo 3.....	47
Anexo 4.....	50

**ÍNDICE DE CUADROS**

Cuadro 1. Cronograma de trabajo durante la pasantía.....	8
Cuadro 2. Neoplasias observadas en CSU con número de casos respectivos.....	10
Cuadro 3. Neoplasias observadas en KSU con número de casos respectivos.....	11

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución porcentual de neoplasias en general según raza.....	12
Figura 2. Distribución de neoplasias en general según rango de edad.....	12
Figura 3. Distribución general de neoplasias según género del paciente.....	13
Figura 4. Preoperatorio de Celine.....	35
Figura 5. Procedimiento quirúrgico Caso 1. a. Extracción de fragmento de radio con OSA. b. Colocación de platina fija en lugar del radio. c. Modelaje de la platina maleable.....	36
Figura 6. Suturas externas de la finalización de la cirugía.....	36
Figura 7. Ernestine, Pastor gigante de los pirineos, OSA en miembro anterior izquierdo	37

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido Desoxirribonucleico.  
CHOP: Anagrama de prednisolona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina.  
CSU: “Colorado State University”- Universidad Estatal de Colorado.  
DOX: Doxorubicina.  
FNA: “Fine Needle Aspiration”- Aspiración de Aguja Fina.  
IMRT: “Intensity Modulated Radiation Therapy”- Radioterapia de Intensidad Modulada.  
KIT: “Tyrosin Kinase”- Proteína Tirocín Kinasa.  
KSU: “Kansas State University”- Universidad Estatal de Kansas.  
MO: Médula ósea.  
OSA: Osteosarcoma.  
SNC: Sistema Nervioso Central.  
SRT: “Stereotactic Radiation Therapy”- Radioterapia Estereotáctica.  
TCC: “Transitional Cell Carcinoma”- Carcinoma de Células Transicionales.  
UTI: “Urinary Tract Infection”- Infección del Tracto Urinario.  
 $\mu$ l: microlitros.  
3DCRT: “Three Dimensional Conformational Radiation Therapy”- Terapia de Radiación Tridimensional Conformacional.

## RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo adquirir conocimientos sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de casos oncológicos mediante la observación del abordaje integral de los mismos en el Centro de Cáncer Animal Flint de la Universidad Estatal de Colorado, y en el Centro de Salud Veterinario de la Universidad Estatal de Kansas, para utilizar dicha experiencia en la práctica médico veterinaria en Costa Rica.

Se participó para completar 320 horas de trabajo en siete semanas, entre los dos centros médicos, y se pudo aprender de 150 casos diferentes de procesos neoplásicos, donde se observó que los tipos de cáncer más frecuentes son linfoma, mastocitoma y osteosarcoma. Las razas más afectadas fueron los cobradores y la edad de los animales enfermos se inclinó sustancialmente hacia gerontes con respecto a los jóvenes.

Se tuvo la oportunidad de dar seguimiento a los pacientes y observar las distintas modalidades de tratamiento: quirúrgico, quimioterapéutico y de radioterapia.

Se recopiló la información de dos casos clínicos diferentes, uno en cada hospital visitado, que se utilizaron para ejemplificar y desarrollar más el osteosarcoma, un tumor que se presenta con relativa frecuencia en nuestro medio y cuyo manejo es importante pues es puntual y sencillo y que muchas veces es obviado por desconocimiento.

## ABSTRACT

This study aimed to gain knowledge about the diagnosis, treatment and monitoring of cancer cases, by observing the comprehensive approach to them at the Flint Animal Cancer Center of Colorado State University, and at the Veterinary Health Center of Kansas State University, to be able to use this experience in veterinary medical practice in Costa Rica.

An externship to complete 320 hours in seven weeks, gathered between the two medical centers was achieved, where 150 different cases of neoplastic processes were documented and observed. The cancers that were most frequently approached were lymphoma, mast cell tumor and osteosarcoma. The most affected breeds were the retrievers and the average age of the patients were substantially more inclined to old individuals.

The opportunity to follow patients and observe the different modalities of treatments (surgical, chemotherapy and radiotherapy) was most appreciated and documented as the cases went by.

Two particular clinical cases were followed more thoroughly, one in each hospital visited, and in this paper, those are used to exemplify a tumor that develops relatively frequently in our country, the osteosarcoma, and whose management is truly straightforward but it is often overlooked due to ignorance.

## 1. INTRODUCCIÓN

### *1.1 Antecedentes*

Las neoplasias son crecimientos anormales de tejido que se desarrollan más rápido que los tejidos normales subyacentes y en una manera descoordinada y persistente. Las células neoplásicas difieren de las normales en que presentan una proliferación descontrolada (independientemente del requerimiento de la formación de células nuevas) y alteraciones en la diferenciación, adhesión y comunicación celular (Morris y Dobson, 2002).

El cáncer permanece como la principal causa de muerte en perros y posiblemente en gatos, en proporciones epidémicas llegando hasta el 60% de los fallecimientos en Golden Retrievers (Schaer, 2008; Nelson y Couto, 2014). Actualmente la oncología es un campo tan amplio que se ha reportado y estudiado incluso la presencia de melanomas en *Phoca vitulina* (Morick et al., 2010) y los métodos de identificación, tipificación y determinación del grado de malignidad son cada vez más precisos y específicos (Chaubert et al., 2010; Giudice et al., 2010).

El cáncer es una enfermedad genética, e independientemente de la causa, el daño al genoma celular es una característica en común de todos los procesos neoplásicos (Cullen et al., 2002). Es una patología que no tiene límites de especie, esto permite al médico veterinario desempeñar un rol clave en la investigación oncológica comparativa con la meta de convertir esta enfermedad, ante la ausencia de una cura y la presentación de una forma aguda potencialmente fatal, en una condición de manejo crónico y paliativo (Withrow et al., 2013).

El manejo del cáncer en animales de compañía ha evolucionado considerablemente en los últimos quince a veinte años como resultado de varios factores. Dentro de ellos, ha sido clave

el hecho de que los clientes han tomado conciencia de los tratamientos disponibles contra el cáncer para sus mascotas, y están dispuestos a comprometerse financiera y emocionalmente con los protocolos terapéuticos (Cullen et al., 2002).

Los métodos de detección muchas veces son incidentales y ante síntomas inespecíficos como: la pérdida de peso sin pérdida de apetito, la presencia de una masa en cavidad abdominal diagnosticada mediante ultrasonido y/o estudios radiológicos dirigidos con finalidad distinta a la detección de un tumor, o síndromes paraneoplásicos descubiertos mediante hematología y química sanguínea (Nyland y Mattoon, 2002; Gough, 2007).

Existen varias herramientas diagnósticas en el campo oncológico. Una de las más importantes y determinantes es la citopatología, pues es una manera simple y rápida de obtener información de un tumor y resulta sumamente valiosa para la toma de decisiones clínicas incluyendo: el diagnóstico preliminar, planeamiento de estrategias para el tratamiento, determinación del pronóstico, detección de recurrencia y monitorización de la respuesta al tratamiento (Cowell et al., 2008; Withrow et al., 2013).

El “gold standar” del diagnóstico oncológico es la histopatología, pues permite observar la arquitectura del tejido. Cuando una citología es no diagnóstica o equívoca, la biopsia provee más información; inclusive debería ser incluida obligatoriamente dentro del abordaje clínico, nunca opcionalmente, ya que es necesaria para dar el diagnóstico definitivo (Tvedten y Cowel, 2004; Rosenfeld y Dial, 2010; Withrow et al., 2013).

Para aumentar el grado de éxito y efectividad en el tratamiento del paciente oncológico, se deben realizar estas técnicas diagnósticas y repetir como control después del tratamiento, para posteriormente considerar: opciones paliativas y/o quirúrgicas, tratamientos de soporte

adjuntos, costos, cuidados postoperatorios, evolución esperada y pronóstico que incluya riesgos y complicaciones (Ehrhart y Cult, 2012).

El manejo, diagnóstico y tratamiento de un paciente oncológico debe realizarse en conjunto con el propietario del animal. Dependiendo del tipo de tumor, comportamiento biológico y etapa clínica de la neoplasia, el clínico encargado puede recomendar uno o más tratamientos. Además de los factores relacionados al tumor, debe tomarse en cuenta otros factores que influyen en la elección de un tratamiento óptimo, como los relativos al paciente, familia y manejo de la terapia (Dunn y Ceerber, 2002; Nelson y Couto, 2014).

Existen métodos convencionales de tratamiento del cáncer, entre ellos: cirugía, radioterapia y quimioterapia; siendo la resección quirúrgica el método más efectivo para el tratamiento de neoplasmas sólidos (Morris y Dobson, 2002; Ehrhart y Cult, 2012; Fossum et al., 2013).

La radioterapia actúa mediante la absorción de la radiación por los tejidos vivos, cuyos átomos o moléculas impactados por el rayo se excitan y se ionizan produciendo la ruptura de enlaces moleculares con consecuente apoptosis de las células cancerígenas. Esta modalidad requiere equipo e infraestructura especializada, y se clasifica en teleterapia (uso de un rayo externo) y braquiterapia (uso de sustancias radiactivas que emiten rayos). Por último, la quimioterapia se basa en el uso de drogas o sustancias citotóxicas, dentro de las cuales existen agentes alquilantes, antibióticos antitumorales y agentes misceláneos (Morris y Dobson, 2002; Gough, 2007; Coppoc, 2009).

Menos utilizadas, pero de manera emergente, también se toman en cuenta métodos de tratamiento antineoplásico como la inmunoterapia (autovacunas), la terapia molecular

dirigida y las terapias alternativas como la acupuntura, la homeopatía o el uso de hierbas (Ettinger y Feldman, 2010).

Prolongar y proveer calidad de vida a los pacientes y aconsejar apropiadamente a los dueños sobre las opciones a ofrecer, debe ser la principal meta del clínico mientras se avanza en la terapia oncológica (Ehrhart y Cult, 2012).

En años recientes hubo un progreso importante en el entendimiento de la patogénesis de las neoplasias. Se espera que este entendimiento permita una identificación y detección más precisa de las primeras etapas del cáncer, para tomar acciones cuando la terapia sea más efectiva (Cullen et al., 2002).

## ***1.2 Justificación***

### ***1.2.1. Importancia***

A pesar del promedio de vida relativamente corto de la mayoría de los animales, las neoplasias son pertinentes para los clínicos veterinarios, patólogos e investigadores. En nuestro medio son cada vez más los animales que llegan por atención médica presentando un tipo de neoplasia (Avendaño, 2010). El diagnóstico tumoral y tratamiento de individuos está convirtiéndose de manera creciente en una parte prominente de la práctica en pequeños animales. Además, los modelos neoplásicos animales proveen datos e ideas importantes para definir el porqué y el tratamiento del cáncer en humanos (Kusewitt, 2012).

Frecuentemente, ya sea por la falta de recursos o el miedo infundado en humanos ante las neoplasias, la profesión veterinaria ha tenido un abordaje negativo ante el cáncer. Esta actitud va en detrimento no sólo de la salud de la mascota, sino también que puede reforzar estos miedos no fundamentados en el cliente sobre la enfermedad en humanos. Le debemos a

nuestros pacientes y sus amos estar bien informados y actualizados en métodos de tratamiento de vanguardia, a fin de prevenir la propagación innecesaria de sentimientos no esperanzadores ante un diagnóstico de cáncer (Withrow et al., 2013).

Con el pasar de los años el promedio de vida de nuestras mascotas va aumentando y existe un incremento significativo en la frecuencia de aparición de neoplasmas conforme los animales envejecen (Cullen et al., 2002). Por lo tanto, es deber del médico veterinario velar por el abordaje correcto y tratamiento de estos animales; o en su defecto, aplicar la oncología preventiva (predilección en razas, causas virales, exposición a luz ultravioleta) con el objetivo de propiciar una expectativa de vida mayor en aquellos pacientes con algún tipo de predisposición a padecimientos de tipo oncológico, y de esta manera mejorar su calidad de vida (Nelson y Couto, 2014).

En nuestro medio, por la dificultad de acceso a los medicamentos o por el costo de las terapias, muchos pacientes son eutanasiados al diagnosticarse un cáncer de manera presuntiva, inclusive sin haber realizado las pruebas necesarias para tener el diagnóstico definitivo con su respectivo pronóstico. Es importante crear conciencia en los propietarios y los veterinarios de que una neoplasia no es necesariamente una sentencia de muerte.

### ***1.3. Objetivos***

#### ***1.3.1. Objetivo general***

Adquirir conocimientos sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de casos oncológicos mediante la observación del abordaje integral de los mismos en el Centro de Cáncer Animal Flint de la Universidad Estatal de Colorado, y en el Centro de Salud Veterinario de la

Universidad Estatal de Kansas, para utilizar dicha experiencia en la práctica médico veterinaria en Costa Rica.

### *1.3.2. Objetivos específicos*

1.3.2.1. Analizar y comparar la información recopilada a través de la observación en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento administrado a los pacientes admitidos en el Centro de Cáncer Animal Flint en la Universidad Estatal de Colorado, y el Centro de Salud Veterinario de la Universidad Estatal de Kansas.

1.3.2.2. Aprender los protocolos terapéuticos más utilizados y efectivos observados durante la pasantía, para garantizar el bienestar animal, de forma curativa o paliativa en un paciente con cáncer.

1.3.2.3. Observar durante la pasantía, para después implementar en nuestro medio, nuevas terapias o bien las combinaciones de protocolos que se observen durante el periodo de pasantía.

1.3.2.4. Aprender con la evolución de los casos observados durante la pasantía, a predecir a grandes rasgos, cómo será el pronóstico del paciente conforme se avance con una terapia ante una neoplasia en específico.

1.3.2.5. Observar las técnicas realizadas durante la pasantía para el diagnóstico de un proceso neoplásico, y llevar a la práctica en nuestro medio aquellas que sean factibles, no como una opción sino como examen obligatorio de manejo para el tratamiento oncológico sumando, como seguimiento, el uso de citologías de aspirado de linfonodos centinelas.

## **2. METODOLOGÍA**

### ***2.1. Materiales y Métodos***

#### *2.1.1 Descripción general*

Se llevó a cabo una pasantía como observadora por un periodo de una semana en el Centro de Cáncer Animal Flint en la Universidad Estatal de Colorado, y posteriormente seis semanas en el Centro de Salud Veterinario de la Universidad Estatal de Kansas, dentro del departamento de oncología.

Ambos centros se encuentran equipados con áreas específicas para el tratamiento del cáncer con recintos como: cuidados intensivos, quirófanos y laboratorios para realizar exámenes complementarios.

Se observó el abordaje de casos junto con los médicos veterinarios tratantes y residentes, internos, demás pasantes y asistentes, tanto en el Centro de Cáncer Animal Flint de la Universidad Estatal de Colorado, como en el Departamento de Oncología del Centro de Salud Veterinario de la Universidad Estatal de Kansas.

A pesar de asumir un rol de observadora se mantuvo completa disponibilidad de asistir en lo posible, para lograr el máximo aprovechamiento de la pasantía, y se participó como un interno más, en las rondas de discusión de casos, clubs de artículos y mesas redondas que fueron llevados a cabo en cada centro.

Durante la pasantía se trabajó con los pacientes de pequeñas especies con patologías oncológicas, que ingresaron durante el período de estadía en las instituciones antes mencionadas y fueron abordados según protocolos de cada centro médico veterinario.

### 2.1.2. Horario de trabajo

En ambos centros hospitalarios el horario fue establecido según las funciones del pasante, se completó una jornada laboral en una semana, de diez horas diarias de lunes a viernes en el Centro de Cáncer Animal Flint en CSU, y durante seis semanas, de lunes a viernes, completando nueve horas diarias en el Departamento de Oncología del Centro de Salud Veterinario en KSU (Cuadro 1).

Cuadro 1. Cronograma de trabajo durante la pasantía.

Tiempo total siete semanas	Actividad
Del 18 al 23 de abril	Pasantía en la unidad de Oncología del Flint Animal Cancer Center en Colorado State University.
Del 25 de abril al 06 de junio	Pasantía en Centro de Oncología de Veterinary Health Center de Kansas State University.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como fue mencionado anteriormente durante la pasantía se tuvo la oportunidad de compartir un lugar como interno, con los estudiantes de turno de las universidades visitadas, estudiar los casos que eran admitidos para diagnóstico y seguimiento de las patologías tumorales.

Tanto en el “Flint Animal Cancer Center” de la Universidad Estatal de Colorado, como en el “Veterinary Health Center” de la Universidad Estatal de Kansas, se recibe una casuística elevada de pacientes, por lo que se tuvo acceso al mayor número de casos ingresados, de esta manera se adquirió experiencia, basada en la observación, sobre el diagnóstico, tratamiento, manejo y seguimiento de dichos casos oncológicos.

Se recopiló la mayor cantidad de información sobre las similitudes o diferencias en el abordaje de casos de tipo oncológico en ambos centros médicos y se observó un abordaje integral muy similar.

Se fortalecieron los conocimientos teórico-prácticos en el manejo de pacientes con neoplasias y se aprendieron protocolos terapéuticos que no son utilizados en nuestro medio.

Se formó un criterio médico basado en la experiencia por observación para la toma de decisiones frente a casos oncológicos respecto al abordaje para cada uno de ellos y el eventual pronóstico que puedan tener de acuerdo a la patología involucrada.

Se amplió el conocimiento sobre medicamentos y protocolos farmacológicos, que se utilizan contra el cáncer en los centros médicos visitados durante la pasantía, tomando en cuenta todas las variables posibles como principio activo, efectos secundarios y particularidades del paciente: raza (Figura 1), edad: tomados como gerontes los pacientes mayores o iguales a los

siete años en caninos, y mayores o iguales a los ocho años en felinos (Figura 2), género (Figura 3), tipo de cáncer (Cuadro 1, Cuadro 2), pronóstico y respuesta al tratamiento.

Cuadro 2. Neoplasias observadas en CSU con número de casos respectivos.

Neoplasia	Cantidad
Adenocarcinoma de glándulas apocrinas en sacos anales	1
Carcinoma de células escamosas digital	1
Carcinoma hepatocelular	1
Carcinoma nasal de células transicionales	4
Carcinoma pulmonar	2
Carcinoma tiroideo	2
Condrosarcoma	1
Fibrosarcoma	5
Hemangiosarcoma	3
Leiomiomasarcoma en tracto gastrointestinal	1
Linfoma	8
Mastocitoma	3
Melanoma oral	1
Meningioma	1
Osteosarcoma	4
Sarcoma de células fusiformes	1
Sarcoma histiocítico pulmonar	1
Sarcoma indiferenciado de tejido blando	6
Tumor mamario	1

Cuadro 3. Neoplasias observadas en KSU con número de casos respectivos.

Neoplasia	Cantidad
Adenocarcinoma de glándulas apocrinas en sacos anales	4
Adenocarcinoma nasal	1
Adenocarcinoma tiroideo	7
Adenoma perianal	1
Carcinoma de células escamosas papilar	1
Carcinoma de Células Transicionales (Vejiga, Próstata)	4
Carcinoma en cavidad oral	1
Carcinoma en colon	1
Carcinoma pulmonar	3
Condrosarcoma	1
Fibrosarcoma	6
Hemangiosarcoma	2
Histiocitoma	3
Linfoma	16
Mastocitoma	18
Melanoma	4
Mieloma Múltiple	2
Mixosarcoma	1
Osteosarcoma	13
Plasmocitoma	2
Sarcoma de reacción vacunal	2
Sarcoma indiferenciado de tejido blando	6
Timoma	1
Tumores de glándula mamaria y ovario	4

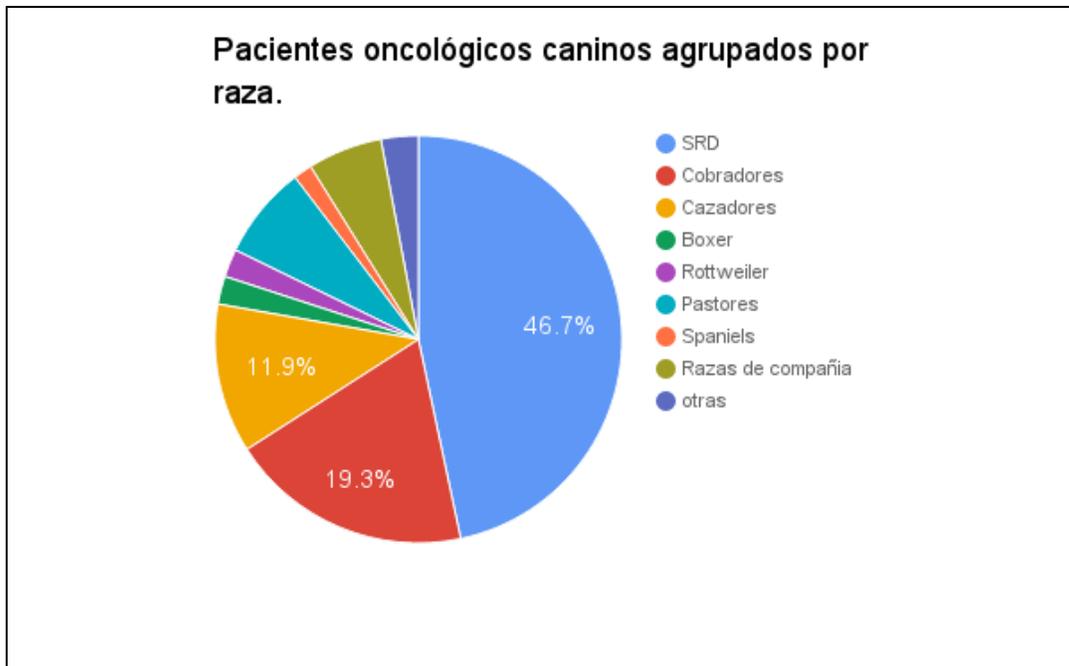


Figura 1. Distribución porcentual de neoplasias en general según raza.

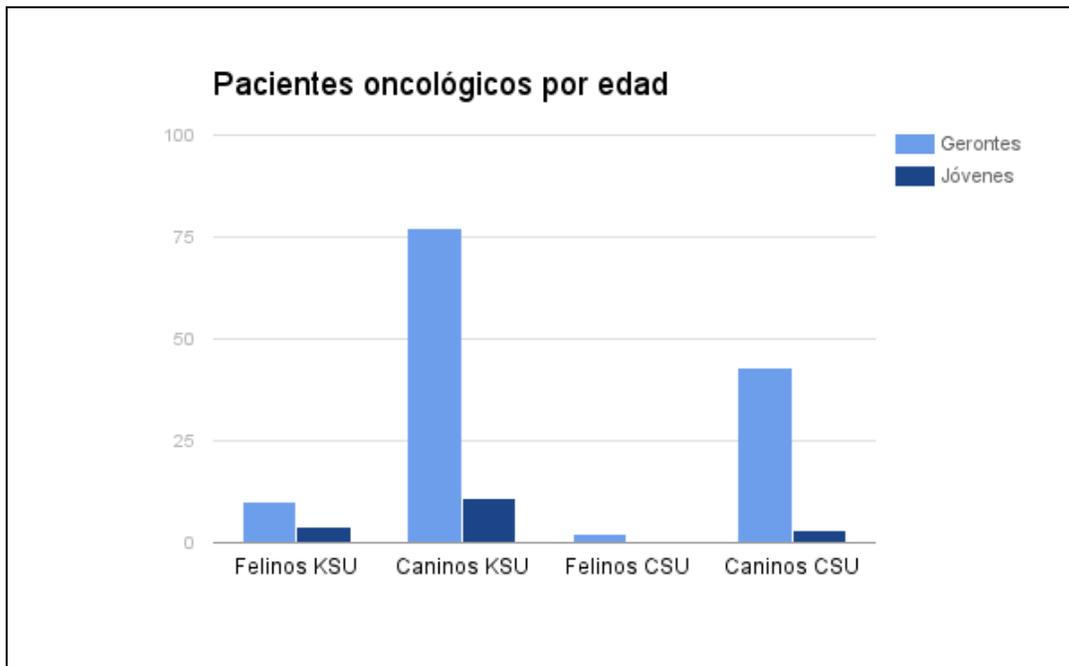


Figura 2. Distribución de neoplasias en general según rango de edad.

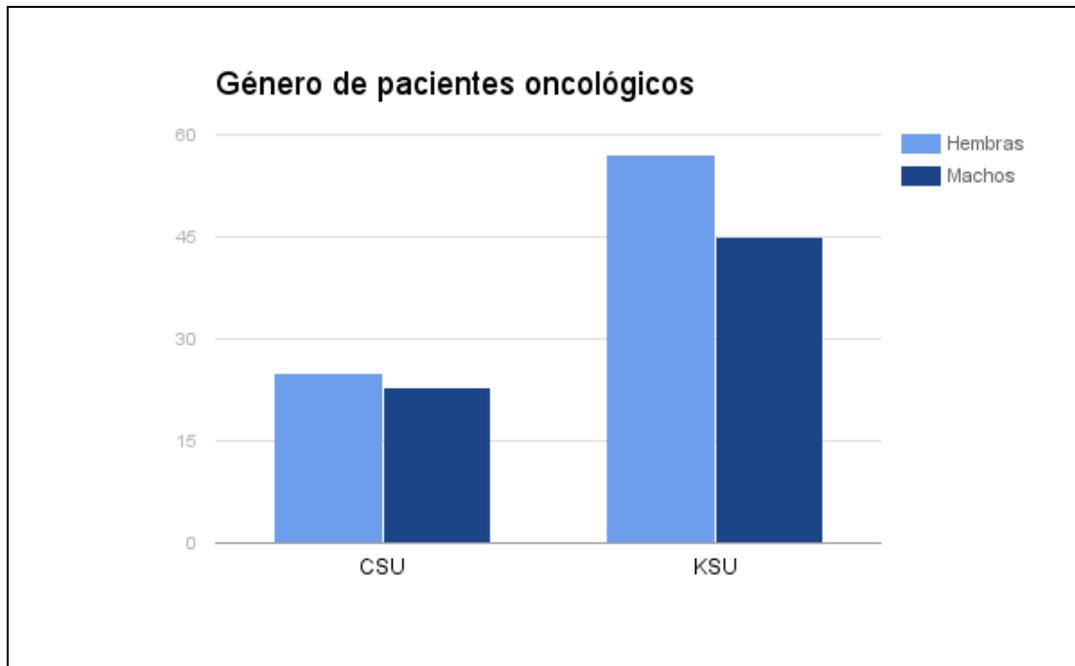


Figura 3. Distribución general de neoplasias según género del paciente.

Dentro de cada hospital se llevó a cabo una dinámica de trabajo diferente. En la Universidad Estatal de Colorado, a primera hora de la mañana, se realizaba un recuento de los casos que estaban programados para ser atendidos, y en la Sala de Conferencias del Departamento de Oncología, se discutían en conjunto con académicos y estudiantes. Cada caso era asignado a un estudiante y a un doctor Residente o Tratante, y conforme transcurría la mañana, se revisaban los pacientes y se establecía un plan clínico-diagnóstico que avalaba el médico, para que fuese llevado a cabo por el interno.

Se tuvo la oportunidad de presenciar consultas con estudiantes que, inicialmente, tomaban los datos, posteriormente se presentaba el caso ante el médico asignado, y después de discutir brevemente sobre los diagnósticos diferenciales o tratamientos, se volvía a la sala, ahora en presencia del médico, para indicarle al cliente el plan que se iba a llevar a cabo con su

mascota: pruebas que debían realizarse, procedimientos que se efectuarían e imágenes diagnósticas que se tenían que tomar.

Al ser un hospital de los más reconocidos en el departamento Oncológico en el país, los estudiantes debían ingresar en el sistema horas o inclusive días antes, las citas u horas, para pasar al paciente a imagenología, y era esta parte del proceso, más que todo, donde había un desfase para continuar con el curso clínico del paciente.

Durante la tarde se continuaban recibiendo las citas programadas; sin embargo, siempre a las tres y media de la tarde se hacía una pausa para repasar los casos. Los martes, jueves y viernes, son los días en que se realizan las nodulectomías o los procedimientos quirúrgicos que el paciente requiriera y se pudo observar sin restricciones las cirugías realizadas programadas desde días atrás.

Para el final del día todos los pacientes eran internados según criterio del clínico o bien, se daban las salidas para que regresaran según lo programado a días posteriores, ya fueran tratamientos quimioterapéuticos, diagnóstico por imágenes, seguimientos del transcurso de la enfermedad o procedimientos quirúrgicos.

Además, como parte de la experiencia de aprendizaje, los estudiantes reciben clases magistrales de tumores específicos, después de la ronda de las mañanas, explicaciones de uso, funcionamiento y aplicaciones de las máquinas de resonancia magnética y tomografía computarizada, así como el acelerador lineal para llevar a cabo los tratamientos de radioterapia. Se podía asistir a los clubes de discusión de artículos, y los docentes están anuentes a responder, y despejar cualquier duda que se presente al estudiante.

Por otro lado, en la Universidad Estatal de Kansas, también tiene un departamento de oncología con alta casuística, aunque más pequeño; este funciona por medio de citas al igual que en Colorado, pero no se realiza una ronda de casos, éstos se asignan a los estudiantes el día anterior de que ingresan, y sólo cuenta con un médico tratante a cargo.

Cada caso es responsabilidad del interno asignado, y es en este aspecto que la Universidad de Kansas supera a Colorado; el desenvolvimiento del alumno como clínico se explota mucho más a fondo pues dejan a los internos tener un contacto más directo con cada caso.

Cuando hay tiempo, dentro de la agenda, el médico tratante escoge un tumor en específico, y lo explica a la rotación de internos en curso como un resumen general y los viernes se realizan las rondas de histopatología clínica, donde se interpretan las citologías y las histopatologías realizadas por el patólogo clínico del hospital.

### ***3.1. Abordaje de casos oncológicos***

Tal como se muestra en la Figura 1, la mayor cantidad de neoplasias observadas durante la pasantía, se presentaron en los animales sin raza definida, seguidos por los cobradores, como el Golden Retriever, el Labrador Retriever y el Weimaraner, a pesar de ser un dato de estadística descriptiva, confirma lo que dice la literatura sobre la predisposición de ciertas razas ante las enfermedades neoplásicas (Cuadro 2, Cuadro 3).

La raza demostró ser un factor relevante, al igual que la edad como muestra la Figura 2, los animales más longevos se vieron más afectados, aunque sí se observan casos de mascotas jóvenes o adultos jóvenes con procesos neoplásicos, y estos tienden a tener un peor pronóstico. El dato que indicó ser indiferente fue el género del paciente, como se ve en la

Figura 3, ya que en ambos centros oncológicos se observaron proporciones muy similares entre machos y hembras que tienen cáncer.

En casos generales, y especialmente en pacientes de nuevo ingreso al hospital es crucial, tener una historia clínica precisa, o al menos clara de la aparición de la masa, inicio de síntomas clínicos, y a grandes rasgos una buena anamnesis del paciente.

En ambos centros oncológicos la consulta iniciaba con una conversación con el cliente, sobre hechos que han venido ocurriendo desde meses atrás con su mascota. Se deben hacer preguntas que el propietario pueda responder, sin llevar la batuta de la conversación, y tratando de que la persona recuerde cómo empezó todo, pues el cáncer es, al final, una patología de desarrollo crónico que tiene un descubrimiento de forma repentina o aguda, en la mayoría de los casos observados. Detalles que uno descubre con la información proporcionada por el cliente, dan pistas de cuál sería el pronóstico del animal o cuál es el comportamiento biológico del tumor.

La mayoría de los casos, tanto en CSU como en KSU, los diagnósticos ya estaban establecidos, y los dueños lo que deseaban, era una segunda opinión, opciones más avanzadas o agresivas de tratamiento, y muchas veces sólo solicitaban información clara y certera del pronóstico de su mascota.

### ***3.2. Establecimiento de un diagnóstico***

Según lo observado especialmente en casos de primer ingreso, cuya afección no está clara, el clínico debe de detener la conversación o recopilación de datos, para empezar a examinar al paciente.

Debe de hacerse un examen físico minucioso. La mayoría de los pacientes oncológicos son geriátricos (Figura 1) y se espera cierto grado de deterioro senil en la mascota, por lo que a veces uno como clínico debe de considerar varias variables, antes de asumir que se trata de un proceso neoplásico.

Primeramente, se debe de detectar la masa o el nódulo, éste podría tratarse de un proceso inflamatorio o un accidente vascular y la manera más rápida, cómoda y común utilizada en ambos centros médicos, es la realización de un aspirado con aguja fina para su posterior extendido en una lámina y final estudio citológico, dependiendo de la apariencia externa del nódulo: tamaño, color, ulceración y ubicación; se realiza también, un aspirado del linfonodo centinela para buscar células tumorales o reactividad por inflamación.

Una vez determinado el tipo de masa a la que se está enfrentando, en ambos centros se procede a hacer más pruebas para determinar la etapa en que se encuentra el cáncer del paciente, usualmente, se observó que se hacen radiografías de tórax en tumores donde la metástasis intratorácica es común (tres vistas: dorsoventral, laterolateral izquierda y laterolateral derecha); ultrasonido de abdomen, en caso de que sea un mastocitoma, por ejemplo, cuyos primeros lugares de metástasis son: hígado, bazo y/o linfonodos mesentéricos; otra prueba colateral que debe hacerse es la biopsia de la masa, sea clara o no la lectura del extendido citológico, para determinar grado del tumor, arquitectura de las células neoplásicas e índice mitótico, que en conjunto con comportamiento biológico, localización y diferentes puntos de metástasis, determinarán un pronóstico de vida del animal.

### ***3.3. Tratamiento***

Para el tratamiento del cáncer se utilizan diferentes modalidades, en este aspecto el curso clínico de la enfermedad, depende de la consideración de varias variables como: el criterio médico, necesidades del paciente y la capacidad financiera del cliente. Tomando en cuenta lo anterior, inclusive pueden llevarse a cabo combinaciones entre los distintos abordajes, para hacer un tratamiento más integral de la enfermedad local y sistémica, y así proporcionar mejores posibilidades de supervivencia y calidad de vida al paciente.

#### ***3.3.1. Tratamiento quirúrgico***

Es la primera línea de tratamiento. En este paso la biopsia previa es muy importante, pues dependiendo del tipo de tumor y agresividad del mismo, se determinan los márgenes quirúrgicos (tres centímetros de los bordes y una fascia muscular de profundidad en caso de tumores de alta malignidad).

En ocasiones no hay espacio suficiente para obtener márgenes quirúrgicos deseados, por lo que siempre es considerable la amputación del miembro afectado o la remoción de estructuras óseas adyacentes. En caso de que el nódulo se encuentre en un órgano específico, puede removerse la víscera completa o extirpar una parte haciendo lobectomías (Ehrhart y Cult, 2012).

#### ***3.3.2. Tratamiento medicamentoso***

Para el manejo del cáncer en pequeñas especies, se utilizan numerosas drogas citotóxicas (Anexo 3), los tratamientos son basados en protocolos tradicionales para mascotas extrapolados de medicina humana, pero utilizados en dosis mucho menores y administrando cada fármaco de manera espaciada -si se trata de varias drogas en conjunto- y más

conservadoramente, esto debido a que las neoplasias en animales, aunque la meta sea, idealmente un tratamiento curativo, se observó que el enfoque dado es más paliativo que definitivo o de curación.

Todas las drogas citotóxicas tienen como efectos secundarios trastornos gastrointestinales y supresión de médula ósea. De la totalidad, 70% de los pacientes no tienen efectos secundarios, 30% sí tienen, pero éstos son manejables en casa y menos del 5% dentro de ese treinta por ciento, necesitan ser hospitalizados, a su vez, dentro de este porcentaje muy lejos del 1% de los casos son fatales. Los efectos secundarios son autolimitantes y son controlados sintomáticamente hasta que se termina la quimioterapia (Withrow et al., 2013).

El blanco de la quimioterapia son las células de división rápida. Cuando hay enfermedad macroscópica se puede decir que hay al menos un billón de células en el tumor, por lo que, a pesar de hacer la remoción quirúrgica, siempre hay un porcentaje de células que no vamos a poder quitar, es por eso que se utiliza la quimioterapia o la radioterapia (Weinberg, 2014).

Generalmente las células que logran sobrevivir son aquellas que están en la fase G<sub>0</sub> de mitosis, éstas no están dividiéndose activamente, las células madre tumorales, las células que tienen mecanismos de evasión o las células sanas, pueden manejar el daño y recuperarse. Las células sensibles a la quimioterapia son las que son aquellas de rápida replicación, es por esto que además de las células cancerosas, las del tracto gastrointestinal, las de médula ósea y las de folículos pilosos en perros pequeños de pelaje blanco (se observó que especialmente con doxorubicina) también son destruidas con la quimioterapia (Withrow et al., 2013).

Es importante mencionar, que cada tratamiento quimioterapéutico impartido, tanto en CSU como en KSU, se administraba bajo las condiciones de bioseguridad más estrictas. El equipo

base cuenta con gabachas impermeables, anteojos aislantes, doble guante de látex, cobertores de superficies, sistemas exclusivos de jeringas Equashield®, bolsas de plástico con cierres herméticos, y todo esto, se desecha una vez utilizado, en bolsas especiales selladas, de color amarillo (rotuladas como peligro biológico).

#### *3.3.2.1. Toxicidad en médula ósea*

Los neutrófilos tienen una vida media en sangre de ocho a doce horas y las plaquetas de cinco a siete días por lo que el tiempo de recuperación es más dramático en estos tipos celulares (Cowell et al., 2008).

Si no hay células de defensa, lo más peligroso que puede pasar al paciente es sepsis por translocación de bacterias, del tracto gastrointestinal al torrente sanguíneo. Cada centro médico tiene su corte; sin embargo, se observó que ambos administran antibióticos profilácticos cuando el conteo de neutrófilos está por debajo de 1500-1000  $\mu$ l (Anexo 1), y en KSU en estos casos utilizan un agente de amplio espectro como Amoxicilina con ácido clavulánico o también, realizan la combinación de fármacos como enrofloxacin con ampicilina o cefalexina, dependiendo de las necesidades del paciente, de forma parenteral oral o intravenosa.

Cuando se muestran los efectos secundarios de mielosupresión (Anexo 1), mucho depende del agente quimioterapéutico utilizado por ejemplo con el carboplatino suele ser a los 14 días, aunque puede suceder a los 21 días; doxorubicina: siete a diez días; lomustina: 14-21 días en perros y 28 días en gatos, siendo ésta es la droga utilizada más mielosupresora (Plumb, 2010; Withrow et al., 2013; Papich, 2015).

### *3.3.2.2. Toxicidad gastrointestinal.*

Generalmente se observó más solamente la hiporexia (especialmente con carboplatino), y se presenta de tres a cinco días de aplicado el tratamiento, con excepción de cisplatino, que es casi de inmediato (el animal se observa con hipersalivación y náuseas), si se administra doxorubicina se observaron más casos de diarrea.

Con la toxicidad gastrointestinal (Anexo 2) es posible controlar los síntomas, lo más utilizado durante la pasantía es el maropitant (antiemético de acción central), el metronidazol (antibiótico, antidiarreico, de uso cuidadoso pues es neurotóxico, aunque funciona mejor como antiinflamatorio que como antibacteriano), el ondansetrón y en altas dosis la metoclopramida.

### *3.3.2.3. Agentes quimioterapéuticos*

Para el tratamiento del cáncer existen varios agentes que se utilizan protocolariamente contra tumores en específico, pues a través de los años han demostrado su efectividad, sin embargo, hoy día aún se está investigando cómo funcionan, inclusive, algunas drogas que se han utilizado por años como antineoplásicos; por otro lado, también se descubren nuevas terapias o principios activos que combaten la enfermedad.

En el Anexo 3 se mencionan los agentes quimioterapéuticos que se observó fueron más frecuentemente utilizados durante la pasantía.

### *3.3.3. Radioterapia*

La radioterapia es básicamente energía que se transfiere a los tejidos con un acelerador lineal (emite rayos x de alta energía, puede usarse estroncio -más común en CSU- Uranio; y rayos

gamma). La radiación ionizante daña las células utilizando radicales libres, la doble hélice del ADN se rompe e induce la apoptosis de las células.

Cada tejido tiene una sensibilidad específica a la radiación y en los últimos años se ha estudiado la cantidad de Grays que soporta cada uno, para así ser más efectivos en acabar con las células cancerígenas, sin dañar tejidos sanos adyacentes (LaRue y Gordon, 2013). Por ejemplo: el linfoma es demasiado sensible a la radiación, y puede tratarse con dosis muy pequeñas (personas expuestas a radiación por accidentes nucleares tienen una caída dramática de sus linfocitos).

Uso de tratamientos de radiación: en área local (más frecuente, después de hacer la remoción del nódulo para combatir enfermedad microscópica); de forma sistémica (por ejemplo: la radiación de medio cuerpo en casos de linfoma).

Metas de la aplicación de la radioterapia:

- Definitivo (remisión larga).
- Curativo (es difícil, se busca eliminar completamente el cáncer)
- Paliativo (para disminuir de tamaño el nódulo, bajar inflamación, dar calidad de vida y el alivianamiento de los síntomas del paciente). Generalmente consiste de 15 a 18 fracciones diarias.
- Terapia adjunta: puede utilizarse, por ejemplo, en un mastocitoma que fue extraído quirúrgicamente, pero dejó márgenes sucios y también en sarcomas de tejido blando.

Escenarios ideales, donde la mejor opción es el tratamiento con radioterapia: tumores nasales y cerebrales que no pueden ser extirpados quirúrgicamente, el riesgo de implantación de

células cancerosas es elevado, donde hay peligro de selección de células resistentes, o cuando hay alto riesgo de daño de tejidos sanos vitales (LaRue y Gordon, 2013).

Es importante mencionar que, por lo observado en la práctica, el osteosarcoma no es ideal para la radioterapia pues las células cancerosas, realmente no responden de manera óptima, pero en caso de que el propietario desee la preservación del miembro sin cirugía, se puede llevar a cabo la terapia, como una opción paliativa. Se debe tener cuidado con la lisis del hueso por la radiación, y se debe dejar muy claro al cliente que, aumenta, de manera inevitable, el riesgo de que ocurra fractura patológica.

#### *3.3.3.1. Modalidades de la radioterapia.*

Configuración clínica: es el más fácil de llevar a cabo, no se necesita de imagenología especializada solo anestesia general, no es preciso y es menos dirigido (LaRue y Gordon, 2013). Es mucho más barato (pueden utilizarse solo radiografías o fluoroscopia).

Desventajas: como se aplica una dosis de radiación uniforme a toda la zona, se irradian los tejidos sanos con la misma intensidad que el tumor y si se utilizan bloqueadores o barreras para proteger un tejido especialmente sensible, de igual forma le llegará cierta cantidad de radiación, lo que lo hace impreciso. Esta es la modalidad observada más comúnmente en KSU.

3DCRT: Radioterapia Conformacional en tercera dimensión por sus siglas en inglés. La diferencia principal con la modalidad anterior, es el uso de la tomografía computarizada para hacer el planeamiento (donde está exactamente el tumor y cuál es el área que se tiene que irradiar).

El equipo tiene colimadores de múltiples rayos, lo que permite administrar una dosis uniforme sobre el tumor, el campo de radiación es mapeado de una manera más precisa.

El campo es más pequeño y se pueden usar “wedges” o bordes que son placas de diferentes grosores que modifican cuánta radiación pasa al tejido. Se hace una conformación más precisa del tumor permitiendo que el tejido normal no sea irradiado (LaRue y Gordon, 2013).

Desventajas: Es más costosa y el planeamiento toma más tiempo

IMRT: Terapia de radiación de intensidad modulada, se utilizan bajas dosis en un mayor periodo de tiempo (hasta tres a cuatro semanas dentro de los protocolos estándar). Se varía la intensidad del rayo/radiación.

Para modular la intensidad se utilizan colimadores de múltiples hojas dinámicos, los colimadores se mueven mientras se imparte la radiación. Además, se tiene la computadora que utiliza un algoritmo de planificación inversa. Pueden existir entre seis a 20 rayos múltiples, de esa manera no se irradian tejidos normales y los diferentes rayos se traslapan sobre la masa para aumentar la irradiación en la zona deseada (LaRue y Gordon, 2013).

La inmovilización o la protección en el paciente es menos crucial pues la dosis de radiación es mucho menor que en SRT. Se perdonan los tejidos normales por fraccionamiento de los rayos, no por evasión.

Esta modalidad, se observó en ambos centros médicos, la diferencia es que en KSU el planeamiento se encargaba desde Missouri, pues no se tiene el software necesario para hacer el mapeo.

SRT: terapia de radiación estereotáctica, por sus siglas en inglés. Consiste en impartir altas dosis de radiación en un periodo de tiempo menor, pero se utiliza la misma tecnología, con la tomografía computarizada, corte por corte se contornea a mano, el perímetro del área a irradiar, para identificar la estructura de una manera más exacta, y el sistema convierte éstos cortes en una masa tridimensional, donde se excluye el tejido sano en su totalidad, y arma el blanco que se irradiará. Esta modalidad mejora cómo se administra la radiación (LaRue y Gordon, 2013).

La cantidad de radiación es muy alta entonces las imágenes son cruciales. En CSU se utilizan brazos que se mueven, y aparatos de inmovilización, con moldes hechos especialmente para cada individuo. Estas posiciones seorean con las imágenes tomográficas, para determinar exactamente el volumen que se está irradiando. De esta manera se evitan de manera certera tejidos normales.

#### *3.3.3.2. Efectos secundarios de la radioterapia*

El uso de cantidades bajas de radiación tiene efectos secundarios de aparición aguda, mientras que la radiación en altas dosis tiene efectos secundarios tardíos:

- Agudos: aparecen dentro de los próximos días de empezar la terapia, son autolimitantes, generalmente son gastrointestinales y de mielosupresión.
- Tardíos: aparece de seis a doce meses de haber realizado la terapia, son irreversibles y las células de replicación lenta son los más susceptibles (SNC, tejidos oculares, hueso, fibroblastos) pero pueden verse en piel también.

### ***3.4. Seguimiento del caso***

El cáncer debe considerarse como una afección crónica, desde su aparición e inicio del tratamiento, el paciente debe tener un control estricto y visitas frecuentes según su respuesta a la terapia, como se muestra en el Anexo 4.

El paciente de cáncer independientemente del fármaco que esté siendo proporcionado, debe ingresar a la clínica a la semana de la aplicación del quimioterapéutico, para realizar un hemograma de control y monitorizar conteo de neutrófilos y plaquetas, que es cuando el efecto de mielosupresión es más severo.

En algunos tratamientos, según la toxicidad específica del fármaco, se deben realizar exámenes más específicos por ejemplo químicas sanguíneas para monitorizar riñón e hígado (órganos choque de la mayoría de drogas) o en caso de la doxorubicina un ecocardiograma para detectar inicios de miocardiopatía dilatada.

Además, en tumores graduados como altamente metastásicos, debe llevarse un control imagenológico del caso, por ejemplo. en osteosarcoma se deben hacer radiografías torácicas cada tres meses, o un ultrasonido control en el mismo periodo de tiempo en el caso de mastocitoma.

### ***3.5. Relación con el cliente***

Durante todo el transcurso clínico del paciente debe tenerse una comunicación clara, honesta y cordial con el cliente. Especialmente porque al ser el cáncer una patología tan emocionalmente desgastante para el propietario, la cantidad de tiempo que puede darse a la

mascota es crucial. Más tomando en cuenta que los pacientes, frecuentemente, son gerontes y han creado un lazo de toda una vida con su dueño.

Se debe dejar claro que los estimados de tiempo son pronósticos que uno suministra al propietario, basados en estadísticas y estudios del comportamiento del tumor en muestras de individuos, pero que existe la posibilidad que el periodo sea mucho menor o mayor según el comportamiento biológico individual de la patología.

Como clínico en el manejo de casos oncológicos, hay que tener en cuenta que no sólo el paciente está pasando por un proceso de enfermedad inestable, y a veces es necesario manejar más al dueño que a la mascota. Se debe asesorar al cliente sobre qué podemos esperar si se continúa con una terapia en específico, tener objetivos claros de lo que se quiere con el animal y si es el caso dar guía de cuándo detenerse si el tratamiento no está dando resultados.

### ***3.6. Casos clínicos observados: Osteosarcoma (OSA)***

Por definición, si células mesenquimales malignas producen osteoide (material eosinofílico amorfo que atrapa a las células de forma lagunar), se trata de un osteosarcoma, inclusive si hay presencia de matriz cartilaginosa, aunque debe diferenciarse de un callo inmaduro de fractura del hueso (Cullen et al., 2002).

Se presenta de manera bimodal en el tiempo, hay dos olas en la edad promedio de aparición de este tumor. Puede ser de dos a cuatro años o de siete a nueve años, donde el último rango se da mucho más común (Withrow et al., 2013). Factores predisponentes:

- Raza: más frecuente en lebreles ingleses y Rottweilers
- Tamaño (mayor peso, mayor altura)

- Localización: “Lejos del codo, cerca de la rodilla” se ve más en radio distal, húmero proximal (30% de los casos en ambas ocasiones), también se ve fémur distal, tibia proximal y tibia distal. La prognosis en estos casos es de hasta un año con tratamiento. El OSA mandibular se comporta de mejor manera (hasta 18 meses) y puede verse también en costillas. Generalmente se presenta en diáfisis del hueso y no invaden articulaciones; sin embargo, en fémur puede cruzar el acetábulo.

Según Cullen y colaboradores (2002), existen subtipos donde el más agresivo es el que es más irrigado (poco diferenciado, osteoblástico (productivo- no productivo), condroblástico, fibroblástico, telangiectáctico, de células gigantes).

### *3.6.1 Diagnóstico*

Por aspirado de aguja fina (FNA) y/o biopsia: Se observa como un sarcoma en una matriz azulada o basofílica con osteoblastos (productivos, fusiformes o redondos y ciliados) y osteoclastos (multinucleados). Muchas veces ingresa un animal sano, con claudicación que no responde a analgésicos, se realiza una radiografía del miembro afectado y se descubre una masa originada de hueso.

Muchas veces, especialmente en KSU, no se realizó más que la radiografía para el diagnóstico de este tumor, pues se corre un riesgo alto de provocar fractura patológica al tomar la muestra para la biopsia y el FNA de un tumor mesenquimal en la mayoría de los casos el extendido citológico resultante no es diagnóstico. Dentro de este centro hospitalario se considera que, si la masa se debía a una osteomielitis bacteriana o fúngica, de igual forma iba a ser difícil que respondiera al tratamiento, por lo que el tratamiento en última estancia sería el mismo: amputación; solamente si por apariencia radiológica, se sospechaba de un

tipo de tumor diferente que cambiara el agente quimioterapéutico a utilizar, se volvía necesario hacer un estudio histo o citopatológico de la masa. Al contrario, en CSU era protocolario hacer la biopsia de hueso.

Diagnósticos diferenciales según Withrow y colaboradores (2013): micosis, hemangiosarcoma, metástasis de osteosarcoma (diáfisis 85-95%), condrosarcoma, fibrosarcoma. En perros los sarcomas (osteosarcomas, condrosarcomas, fibrosarcoma, hemangiosarcomas, linfoma) son mucho más comunes que los tumores benignos en hueso (Osteoma, fibroma osificante, condroma, hemangioma, mieloma múltiple).

### *3.6.2. Tratamiento.*

Se debe abordar de manera local (amputación, radioterapia) y de manera sistémica (quimioterapia), la cura es posible pero poco probable.

Amputación: con esta se controla la enfermedad local de forma definitiva. Los márgenes de remoción del tumor primario siempre deben de ser una articulación arriba de la masa. Por ejemplo, si el tumor está en tibia distal se incide en la mitad del fémur, si se encuentra distal en húmero, se procede a remover la escápula; en radio distal, la remoción se hace arriba del hombro; localizado el tumor en fémur, se puede quitar el acetábulo especialmente en Lebel Inglés.

Se ha visto que aún con cirugía hay menos de 8% de posibilidades de curación pues, una vez que ya se puede ver la masa macroscópicamente, existe metástasis en otro lugar del cuerpo; lo que se hace es controlar de manera paliativa el área local (proliferación de lisis).

La amputación siempre será una opción paliativa. Para que un animal sea candidato a este procedimiento, el paciente debe usar bien sus otros miembros, y hay una mejoría dramática con la cirugía.

La quimioterapia no ayuda si no hay amputación. Siempre debe pensarse en disminuir el dolor y dar calidad de vida, si no existen formas o las variables se agotan es mejor resolver con eutanasia.

SRT: da excelentes resultados para controlar el dolor y el crecimiento del tumor, pero tiene que realizarse tomografía, radiografías y tiene que haber un tumor (enfermedad macroscópica) que irradiar; existe un riesgo importante de fractura patológica postración de hasta 30% en los buenos candidatos y los que no lo son, se fracturan en 95% de los casos.

Las variables que se toman en cuenta en los hospitales visitados que hacen a un animal un buen candidato para la radioterapia son: de primera entrada, que al realizar la tomografía computarizada las cortezas del hueso afectado se observen intactas (se divide el tumor en cuatro cuadrantes si dos de esos cuadrantes no tienen corteza ósea intacta no es buena idea realizar terapia de radiación) para evitar fracturas patológicas futuras por la radiación o por mala integridad del hueso, en estos casos siempre es mejor realizar amputación.

En la Universidad Estatal de Colorado se trata de manera paliativa con una terapia al que la llaman “BOOM BOOM”, que consiste en radioterapia estereotáctica dos días seguidos para reducir la inflamación y destruir las terminaciones nerviosas que envían señales de dolor, hace que el animal esté más cómodo por el momento, pero de ninguna manera prolonga la vida.

Cirugía de salvamento del miembro: sólo se realiza en centros oncológicos muy especializados y aún está en fase experimental; existen diferentes procedimientos, sin embargo, hay hasta 85% de riesgo de infección, 20 a 30% de fallo de la prótesis y 20% de recurrencia del tumor (Liptak et al., 2006).

En el Centro de Cáncer Animal Flint se están ideando tratamientos con prótesis experimentales: puede realizarse cuando hay lesión de la tibia distal. Lo hace el Doctor Bernard Séguin (manitranslación lateral) donde se hace una artrodesis de los carpos, se resecciona una parte importante del hueso y se rellena y fija con platina ósea el agujero. Se debe tener cinco centímetros de márgenes quirúrgicos, y no destruir más del 40% del hueso existente.

En esta operación existe una probabilidad de infección de 40-70% y el implante debe de durar toda la vida del animal. Se utiliza acero quirúrgico y titanio, el principio de la baja porcentual de la infección con la manitranslación lateral es: que el sistema inmune, tiene más exposición para atacar el tumor y es por eso que la infección no progresa.

El animal puede tener nueve meses de vida más, pero es un proceso complicado para los dueños, porque la lesión del animal se ulcera, supura y está inflamada. Básicamente lo que se hace es cortar el tumor, rellenar el hueso moviendo la ulna, y convertirla en el hueso que soporta el peso en lugar del radio. Este procedimiento baja la incidencia de infección en 20-25% de 95% en las técnicas descritas.

La cantidad de fracturas patológicas baja la incidencia, por la cantidad de metal utilizado para llenar el hueso. Es una cirugía muy cruenta, los músculos son disecados y la pierna es literalmente “fileteada”, pero el paciente deambula de buena manera.

La reposición del miembro afectado es exclusivamente para el perro que no puede manejar o resistir una amputación y que tienen un dueño que puede pagar de \$8000 a \$60000. Con la prótesis el peor panorama implica que el paciente no haga uso de ella.

Tratamiento no definitivo para el OSA: se puede administrar radioterapia paliativa (70% de los pacientes tienen cuatro meses más de vida).

Tratamiento paliativo para el OSA: medicamentos para controlar el dolor, además de la administración de fármacos que retardan la lisis de hueso, como el pomidrinato o zoledronato. En CSU el aceite de cannabis local es una opción para manejar el dolor.

Cuando hay fractura se realiza la amputación (requisitos: otros tres miembros son funcionales).

Quimioterapia utilizada contra el osteosarcoma según Withrow y colaboradores (2013):

- Carboplatino: cuatro a seis dosis totales, administrado en intervalos de cada 21 días.
- Doxorubicina hasta cinco dosis (180 mg/m<sup>2</sup> como dosis máxima) cada dos a tres semanas.
- Carboplatino tres dosis, doxorubicina tres dosis de manera alternada, se inicia con Carboplatino, a los 21 días se administra la doxorubicina y tres semanas después se repite el ciclo, completando dos a tres ciclos.

En CSU se están realizando pruebas con una autovacuna para osteosarcoma: para manejar el tumor local.

### *3.6.3 Metástasis y pronóstico*

Según datos proporcionados por CSU, la metástasis es a pulmones principalmente (En 90% de los casos, 10% es visible. Se puede hacer tomografía que es más sensible. Si se realizan radiografías de tórax pueden mostrarse sin alteraciones, pero al hacer la tomografía computarizada, 20% de los pacientes sí presentan cambios), otros huesos (5% de los casos), linfonodos (2% de los casos) y por último en lugares poco comunes como cerebro, tejido subcutáneo y riñón.

Forma de expansión hematógena, es muy raro que pase a linfonodo y si sucede el pronóstico es realmente malo: menor a 60 días.

La tasa de supervivencia es de nueve a doce meses, 15% vive más o menos que eso. Si el miembro se amputa el animal puede tener un año y medio más de vida.

Metastastomía: todo depende de las condiciones, por ejemplo, se debe hacer el control de la evolución del cáncer: si se hace la amputación y en pulmón no se habían evidenciado nódulos, en tres meses se reevalúa y si se descubren tres nódulos, este paciente tienen peor pronóstico que otro que si presentaba los nódulos en el momento de la amputación, pero en 18 meses no hay progresión de la enfermedad. Generalmente, no se hacen nodulectomías en pulmón. Se puede monitorear la progresión de la enfermedad con radiografías de tórax.

Proyecciones de vida: la amputación solamente otorga de cuatro a seis meses de vida, con tratamiento local y sistémico pueden proporcionar entre nueve y doce meses de vida; Sin hacer absolutamente nada, menos de tres meses de vida (dolor, fracturas patológicas).

Todo se resume en que los dueños están dispuestos o no a eutanasiar humanitariamente al animal, si este sigue con vida.

*3.6.4. CASO 1. Universidad Estatal de Colorado. Abril, 2016.*

Celine: Lebel escocés de ocho años, hembra castrada.

Presentó inflamación del carpo distal izquierdo en Nuevo México, fue referida por su médico veterinario regular, al Centro de Cáncer Animal Flint pues fue diagnosticada con un osteosarcoma.

Ingresó al hospital de CSU, se hicieron las radiografías de tórax que no evidenciaron hallazgos contundentes de metástasis a pulmón.

Los dueños fueron referidos al Centro de Cáncer Animal Flint pues estaban interesados en la operación de salvamiento del miembro que realiza el médico veterinario cirujano oncólogo Bernard Séguin.

Antes de ingresar al paciente al quirófano, se realizó con anticipación la tomografía computarizada del miembro afectado donde se observó un comprometimiento importante de la corteza del hueso debido al osteosarcoma, pero se procedió a realizar el procedimiento quirúrgico, mediante una técnica que el Dr. Séguin aún está desarrollando. Se hizo la tipificación sanguínea la mañana de la cirugía y se realizó el plan de evaluación subjetivo y objetivo preoperatorio para realizar el procedimiento. El animal de 43 kg se indujo en la sala de anestesiología, se colocó el traqueotubo y se conectó a la máquina de anestesia con los respectivos monitores de signos vitales (Figura 4), usualmente, se espera 15 minutos para que el animal se estabilice con la anestesia (isoflurano). Finalmente, todos los parámetros se encontraron normales y se pasó el paciente a quirófano alrededor de las cinco de la tarde del martes 19 de abril.



Figura 4. Preoperatorio de Celine.

En condiciones completamente estériles se realiza una incisión a todo lo largo del radio en el aspecto medial del miembro anterior izquierdo, después de una debridación sumamente minuciosa de los músculos que cubren el radio con el OSA, e identificación del nervio radial, se procede a hacer el corte de  $\frac{2}{3}$  de la totalidad del hueso como se muestra en la Figura 5a.

Una vez hecho esto, el Dr. Séguin hizo un corte en ulna para transposicionarla de manera que esta se convierte en el hueso que soporta el peso, y en vez del radio coloca dos platinas: una sólida cuyo extremo distal se fija en la artrodesis de los carpos y en lo que queda del hueso proximal del radio (Figura 5b), en un plano dorsal en el miembro. La segunda platina es maleable y se moldea a mano para que encaje perfectamente con el miembro del animal (Figura 5c), esta se fija a la ulna en el aspecto lateral para darle soporte.

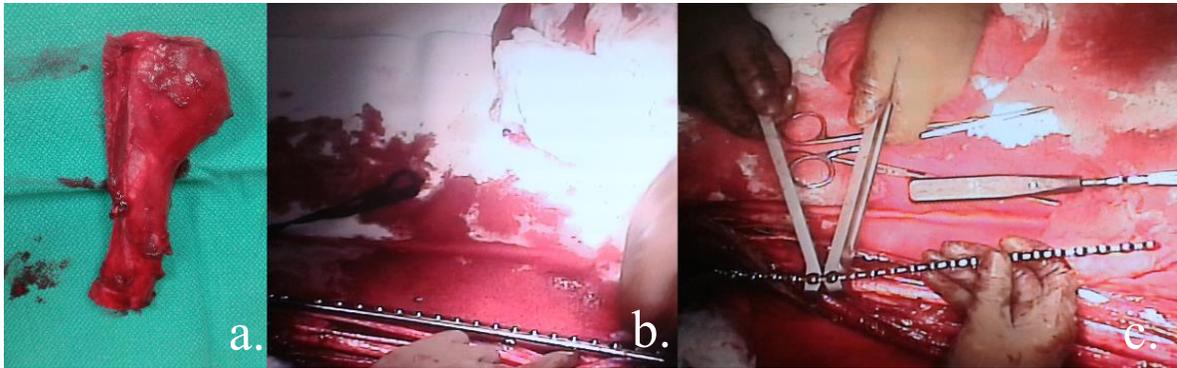


Figura 5. Procedimiento quirúrgico Caso 1. a. Extracción de fragmento de radio con OSA. b. Colocación de platina fija en lugar del radio. c. Modelaje de la platina maleable.

Una vez terminada la labor ortopédica, se hicieron lavados con solución salina estéril y se colocó solución de antibiótico local, se reposicionaron los músculos, pero no se suturaron, solamente se cerró piel (Figura 6), con el animal aún en anestesia total se colocó un vendaje amortiguador y compresivo, que protege la sutura y el miembro del medio ambiente.

Durante la noche se mantuvo en vigilancia a Celine, con una bomba de infusión continua que proveyó analgésicos y al día siguiente en el paseo del medio día, ella ya apoyó la pata.



Figura 6. Suturas externas de la finalización de la cirugía.

3.6.5. CASO 2. Universidad Estatal Kansas. Mayo, 2016

Ernestine: Pastor Gigante de los Pirineos, un año y ocho meses de edad, hembra entera (Figura 7).



Figura 7. Ernestine, Pastor gigante de los pirineos, OSA en miembro anterior izquierdo.

Fue diagnosticada con un osteosarcoma, se realizó la amputación del miembro anterior izquierdo y se llevó a cabo el tratamiento quimioterapéutico de cuatro dosis de carboplatino administrado cada 21 días.

La paciente se encuentra enlistada en un ensayo clínico experimental, donde, una vez completados los ciclos de quimioterapia estándar, se le administra rapamicina.

En el animal la rapamicina se administra vía parenteral oral durante diez días a la misma hora, y se hace una revisión general el día once, donde se le administra el inmunomodulador en la mañana y permanece en el hospital para extraerle sangre cada hora (las muestras se envían a un laboratorio en Kentucky, donde se mide la cantidad de interleucinas y linfocitos en el plasma del animal).

El estudio busca determinar si el uso de rapamicina postratamiento previene que el OSA haga metástasis y alargue la vida del animal. Tiene dos grupos diferentes que cumplen con estrictos requisitos, randomizados en si reciben o no el inmunomodulador.

Se le llevará un control a “Ernie” de forma mensual con exámenes de sangre y trimestral de imagenología (radiografías torácicas), junto con otros animales hasta tener una muestra significativa y saber si el fármaco funciona o no.

#### 4. CONCLUSIONES

1. Siempre existe la posibilidad de combinar modalidades de tratamiento para atacar una neoplasia, de esta manera se puede abordar de una manera más integral la enfermedad, siempre tomando en cuenta variables tales como el paciente, equipo y fármacos disponibles y posibilidades del cliente.

2. La terapia de radiación se utiliza más en tumores no operables, de manera paliativa o para disminuir el tamaño del tumor antes de operar. La experiencia como pasante fue especialmente enriquecedora en esta área, ya que, en nuestro medio, no se tiene tanto contacto con aceleradores de partículas, al menos para el tratamiento del cáncer animal.

3. El osteosarcoma es un tumor sencillo de diagnosticar y tiene diversos protocolos de manejo donde la amputación debe ser la primera recomendación. En Costa Rica e inclusive en los centros médico visitados en Estados Unidos, uno de los problemas más grandes es la creencia del cliente de que la amputación afecta de manera definitivamente negativa la vida del animal. Se debe insistir que, si se desea proveer bienestar y un alargamiento de inclusive, meses en la vida del animal, es sumamente indicado quitar la extremidad afectada en su totalidad, y así romper con este paradigma.

4. El cáncer es un problema actual de gran trascendencia y una de las principales causas de mortalidad sobre todo en pacientes gerontes. Actualmente el cáncer y la quimioterapia en mascotas es uno de los campos de investigación más recientes, en nuestro país apenas se está iniciando a implementar tratamientos como la radioterapia y aunque se están logrando grandes avances, el cáncer sigue siendo una sentencia de muerte para los animales que lo padecen.

5. Para mejorar la respuesta al cáncer, es crucial la detección a tiempo. Sin embargo, el tipo de servicios, financiación del cáncer y su calidad, varían sustancialmente entre los centros visitados y en nuestro país, inclusive se ven diferencias de un hospital veterinario a otro. Todo esto, afecta a la supervivencia de la mascota y contribuye a que haya desigualdades abismales entre la información que recibe el cliente, lo que los mantiene creyendo que el manejo de la enfermedad es siempre con eutanasia.

## **5. RECOMENDACIONES**

Se debe instaurar el uso casi que obligatorio de un agente quimioterapéutico como el carboplatino como parte del tratamiento del OSA en nuestro medio, ya que muchas veces sólo se amputa el miembro afectado, y aunque sí se aumenta la calidad y cantidad de vida del animal, se ha comprobado que con tratamiento medicamentoso las posibilidades de la mascota mejoran considerablemente.

Debido a la experiencia adquirida, sería muy provechoso compartir con veterinarios de nuestro medio, las condiciones que deben manejarse para administrar de manera responsable y segura a los pacientes, los protocolos quimioterapéuticos, y crear conciencia de que las drogas citotóxicas representan un peligro real para el clínico, y otros seres vivos que comparten con el animal.

Sería ideal implementar de manera obligatoria, la toma de biopsia y estudio histocitopatológico del tumor en todas las nodulectomías realizadas en un centro médico.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Avendaño, A. 2010. Abordaje y Manejo de Neoplasias en Caninos con Énfasis en Tumores de Piel. Pasantía de Licenciatura, Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica.
- Coppoc, G.L. 2009. Chemotherapy of Cancer Cells. P-1205-6. In Riviere and Papich (eds). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 9<sup>th</sup> (ed). Wiley-Blackwell. U.S.A.
- Couto C.G. 2014. Oncology. In Nelson, R.W. y C.G. Couto, (eds) *Small animal internal medicine*. Mosby. U.S.A.
- Cowell, R.L., Tyler R.D., Meinkoth J.H. y DeNicola, D.B. 2008. *Diagnostic Cytology and Hematology of the dog and Cat*, 3<sup>rd</sup> (ed). Mosby Elsevier. Canada.
- Cullen, J.M., Page, R. and Misdorp, W. 2002. An overview of cancer pathogenesis, diagnosis and management. P-38-43. In D. Meuten, (ed). *Tumors in Domestic animals*. Iowa State Press, U.S.A.
- Chaubert, P., Baur, S., Sattler, U., Forster, U., Bornand, V., Suter, M. y Welle, M. 2010. Improved polymerase chain reaction-based method to detect early-stage epitheliotropic T-cell lymphoma (mycosis fungoides) in formalin-fixed, paraffin embedded skin biopsy specimens of the dog. V22. N°1 P20-22. Berne, Switzerland.
- Dunn, J. K. & K. Ceerber. 2002. *Diagnostic Citology*. P-305. In E. Villiers and I. Blackwood (eds). *BSAVA Manual of Canine and Clinical Pathology*. 2<sup>nd</sup> (ed). U.S.A.
- Ehrhart, N. & W. Cult. 2012. *Principals of Surgical Oncology*. P-3-33. In S. Kudnig & B. Séguin, (ed). *Veterinary Surgical Oncology*. Wiley-Blackwell. Sussex, U.K.

Ettinger, S. J. & E. C. Feldman. 2010. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 7th ed. Saunders Elsevier. United States.

Fossum, T. W., C. W. Dewey, C. V. Horn, A. L. Johnson, C. M. MacPhail, M. G.

Radlinsky, C. M. Shulz, M. D. Willard. (eds.). 2013. Small Animal Surgery. 4. ed.

Elsevier Saunders. EE.UU.

Giudice, Ch., Ceciliani, F., Rondena, M., Stefanello, D. y Grieco, V. 2010. Immunohistochemical investigation of PNL2 reactivity of canine melanocytic neoplasms and comparison with melan A. In Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. V22. N°3. P389-394. Milano, Italy.

Gough, A. 2007. Differential Diagnosis in Small Animal Medicine. Blackwell Publishing. Oxford, U.K.

Kusewitt, D. F. 2012. Neoplasia and tumor biology. P-289-320. In Zachary J. M., & M. D. McGavin (ed). Pathologic Basis of Veterinary Disease. 5<sup>th</sup> ed. Elsevier Mosby. China.

LaRue, S.M. & I.K. Gordon. 2013. Radiation Therapy. P-180-194. In Withrow & McEwen (ed). Small Animal Clinical Oncology. 5<sup>th</sup> ed. Elsevier. China.

Liptak, J., Dernell, W., Ehrhart, N., Lafferty, M., Monteith, G. y Withrow, S. 2006. Cortical Allograft and Endoprosthesis for Limb-Sparing Surgery in Dogs with Distal Radial Osteosarcoma: A Prospective Clinical Comparison of Two Different Limb-Sparing Techniques. In Journal of Veterinary Surgery. N°35. P518-533. U.S.A.

- Morick, D., Jauerning, S., Withbreal, T., Osinga, N. y Tialsma, E. 2010. A Dermal Melanoma in a Young Common Seal. In *Journal of Wildlife Diseases*. V46. N°2. P-556. Pieterburen, Netherlands.
- Morris, J. & J. Dobson. 2002. *Small Animal Oncology*. BlackWell Science. United Kingdom.
- Nyland, T.G. & J.S. Mattoon. 2002. *Small Animal Diagnostic Ultrasound*. 2<sup>nd</sup> (ed). Saunders. Pennsylvania, U.S.A.
- Papich M.G. 2015. *Handbook of Veterinary Drugs Small and Large Animal*. 5th (ed). Elsevier. U.S.A.
- Plumb, D. C. 2011. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. Riley- Blackwell. 7<sup>th</sup> (ed). U.K.
- Rosenfeld, A.J. & S.H. Dial. 2010. *Clinical Pathology for the Veterinary Team*. Wiley-Blackwell. U.S.A.
- Schaer, M. 2008. *Clinical Signs in Small Animal Medicine*. Ch-11. Neoplastic Disorders. Manson Publishing. London, U.K.
- Tizard, I.R. 2009. *Inmunología Veterinaria*. 8<sup>va</sup> (ed). Elsevier. España.
- Tvedten, H. & R.L. Cowel. 2004. *Citología de masas neoplásicas e inflamatorias*. Cap. 16. En H. Tvedten & Willard M.D. *Diagnóstico Clinicopatológico Práctico en Pequeños Animales*. Intermédica Editorial. Buenos Aires, Argentina.
- Weinberg, R. A. 2014. *The Biology of Cancer*. 2<sup>nd</sup> (ed). Garland Science. New York, U.S.A.
- Withrow, S., Vait, D. and Page. R. 2013. *Small Animal Clinical Oncology*. 5<sup>th</sup> (ed). Elsevier Saunders. Missouri, U.S.A.

## 7. ANEXOS

### *Anexo 1.* Grados de toxicidad de la quimioterapia en sangre

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Neutrófilos			
1500-3000 $\mu$ l	1000-1499 $\mu$ l	500-999 $\mu$ l	Menos de 500 $\mu$ l
Hematocrito			
Perro: 30%- Normal	25-<30%	20- <25%	<20%
Gato:25%- Normal	20-<25%	15-<20%	<15%
Plaquetas			
100000 $\mu$ l - Normal	50000 – 99000 $\mu$ l	25000 – 49000 $\mu$ l	<25000 $\mu$ l

Fuente: Withrow et al. (2013).

**Anexo 2.** Toxicidad gastrointestinal de la quimioterapia.

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<b>Anorexia</b>				
Se requiere persuadir al animal o un cambio de dieta para mantener apetito.	Consumo se ve alterado sin pérdida significativa de peso. Se indica el uso de suplementos nutricionales orales.	De tres a cinco días de duración asociado a pérdida de peso significativa o malnutrición.	Tiene consecuencias que amenazan la vida del paciente. Más de cinco días de duración.	Muerte
<b>Diarrea</b>				
Incremento menor de dos heces al día sobre fisiología base	Incremento de dos a cinco heces al día sobre base. Fluidos parenterales son indicados en menos de 24 horas. Sin interferir con actividades normales.	Incremento de cinco a seis heces al día sobre base. Fluidos intravenosos recomendados en más de 24 horas. Hospitalización e interferencia con actividades normales.	Tiene consecuencias que amenazan la vida del paciente (Colapso hemodinámico).	Muerte
<b>Vómito</b>				
Menos de tres episodios durante 24 horas.	De tres a cinco episodios en menos de 24 horas, durante más de dos días, pero menos de cinco días. Fluidos parenterales son indicados en menos de 24 horas.	Más de cinco episodios durante 24 horas. Vómito por más de cuatro días. Se indican fluidos I.V en más de 24 horas, hospitalización.	Tiene consecuencias que amenazan la vida del paciente (Colapso hemodinámico).	Muerte

Fuente: Withrow et al. (2013).

**Anexo 3.** Fármacos quimioterapéuticos antineoplásicos más utilizados, mecanismo y uso clínico.

Agente/Tipo	Uso clínico	Efecto secundario más importante.
<p><b>Antibióticos citotóxicos</b>            No se sabe bien cómo funcionan, pero tienen diversos mecanismos (crea radicales libres que destruyen el ADN celular, hace topoisómeros que hacen que el ADN se desenrede para replicarse e inhibe la replicación celular).</p>		
Doxorubicina	Gran espectro, se utiliza contra linfoma en el protocolo CHOP, hemangiosarcoma y sarcomas tisulares de alto grado de malignidad en general. Es la droga de rescate en varios tumores excepto el mastocitoma donde no funciona bien.	Efecto secundario: cardiotoxico, causa una cardiomiopatía dilatada irreversible. Antes de usar la DOX, lo mejor es hacer un ecocardiograma Regla de utilización: hasta 6 dosis de 30 mg/m <sup>2</sup> . Es nefrotóxico en gatos. Vesicante Reacciones de hipersensibilidad: edema facial.
Mitoxantrona	Se utiliza en carcinomas urogenitales (TCC)	No causa cardiotoxicidad y puede sustituir la doxorubicina en los pacientes que lo requieran. No funciona en CHOP.
<p><b>Alcaloides Vinca:</b> interfieren con la polimerización o depolimerización de los microtúbulos e impide la división celular. Proviene de una planta de Madagascar.</p>		
Vincristina	Se utiliza en protocolo CHOP contra el linfoma, pacientes con trombocitopenia (en una dosis mucho menor que la quimioterapéutica hace que se liberen de MO plaquetas inmaduras al torrente sanguíneo), contra TVT.	Íleo paralítico en gatos Vesicante*
Vinblastina	Utilizado en mastocitoma, rescate de TCC.	Vesicante.
Vinorelbina	Droga de rescate en carcinoma pulmonar primario.	Vesicante.
<p><b>Agentes alquilantes:</b> hacen una unión covalente de los grupos alquilo a macromoléculas como el ADN, son importantes pues son opciones de tratamiento parenteral oral.</p>		

Ciclofosfamida	Se utiliza en el protocolo CHOP (250 mg/m <sup>2</sup> ), en quimioterapia metronómica. Se puede utilizar administrando bajas dosis diarias 15 mg/m <sup>2</sup> no para efecto citotóxico, sino para estimular al sistema inmune a que combata el cáncer.	Produce cistitis hemorrágica estéril (UTI), pues tiene un metabolismo hepático que la convierte en taninos que irritan la mucosa de la vejiga. Es autolimitante entonces hay que darle tiempo y utilizar un antiinflamatorio.
Clorambucilo	Utilizado en linfoma de células pequeñas, linfoma gastrointestinal en gatos, leucemia crónica.	Mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia)
Lomustina (CCNU)	Utilizado en histiocitosis, sarcoma histiocítico, como droga de rescate en linfoma cutáneo, mastocitoma y TCC.	Es hepatotóxico aumenta la ALT por lo que hay que monitorearla y administrar con hepatoprotectores (Denamerin).
Melfalan	Utilizado en mieloma múltiple.	Mielosupresión.
Agentes platino: lesionan el ADN haciendo enlaces covalentes en la estructura y bloquean la separación de la hélice lo que impide la replicación.		
Cisplatino	Indicado en osteosarcoma canino, carcinomas (sacos anales y tiroideo) y tumores de carácter epitelial.	En gato causa edema pulmonar irreversible y es nefrotóxico (se debe hacer diálisis antes y después).
Carboplatino	Osteosarcoma canino.	Menor incidencia de náusea y vómito que cisplatino y ausencia de nefrotoxicidad.
Antimetabolitos: son análogos de metabolitos importantes en el crecimiento y división celular. Inhiben la replicación del ADN.		
5-Fluoracilo	Indicado en tumores epiteliales de forma tópica e intralesional.	Mielosupresión dosis dependiente, toxicidad gastrointestinal y neurotoxicidad en perros.  Contraindicado en gatos: severa toxicidad SNC
Otros agentes: no son considerados quimioterapéuticos antineoplásicos, pero actúan indispensablemente en el tratamiento del cáncer.		

L-Asparaginasa	Inhiben la síntesis de proteínas en células que carecen de L-asparagina sintetasa e inducen apoptosis. Usado exclusivamente para desórdenes linfoproliferativos, por la resistencia que crea sólo se utiliza en linfoma en recaída.	Reacción de hipersensibilidad
Prednisolona	Induce apoptosis mediante el receptor de glucocorticoide en cánceres hematológicos. Se utiliza en malignidades linfoides, mastocitomas y tumores cerebrales.	Supresor del axis adrenal-pituitario ocasionando Cushing iatrogénico.
Toceranib	Es un inhibidor de la tirosin Kinasa (KIT) y, además tiene un efecto antiangiogénico. Se utiliza para el tratamiento del mastocitoma canino, pero se ha comprobado que también funciona contra ciertos tipos de carcinomas.	Aumenta la presión sanguínea, fiebre y dolor musculoesquelético.
Rapamicina	Es un antibiótico macrólido que inhibe la proliferación celular mediada por citoquinas (mTOR) y factores de crecimiento celular e inhibe la proliferación de los linfocitos T y B en fase G1 y S, además de una gran actividad antiproliferativa en general (Tizard, 2009).	Gastroenteritis y mielosupresión.

Fuente: Withrow et al. (2013), Plumb (2010) y Papich (2015).

\*Vesicante: Agentes farmacológicos que causan la irritación de tejidos no endoteliales. La mayoría de los quimioterapéuticos tienen esta característica por lo que deben aplicarse de forma intravenosa exclusivamente y muy lentamente. Se debe siempre utilizar catéter intravenoso fijo y asegurarse que este esté en vía, en teoría diluir el medicamento ayuda, si se extravasa, mantener la calma, aspirar la mayor cantidad de medicamento posible, aplicar compresas calientes y frías, se pueden usar buscadores de radicales (zinecard), hacer desbridamiento quirúrgico si es necesario y si la herida es insostenible la amputación es un recurso.

**Anexo 4.** Medidas de respuesta en la terapia antineoplásica.

Término de respuesta	Descripción
Remisión/Respuesta completa	Completa desaparición del tumor(s) y síntomas de la enfermedad.
Remisión/Respuesta parcial	Disminución del tamaño en el volumen del tumor de más o igual a 50% o la disminución del diámetro máximo del tumor en un 30%.
Enfermedad estable	No existe aumento ni disminución en el tamaño del tumor o síntomas de la enfermedad ( $\pm 20\%$ en cambios de diámetro).
Enfermedad progresiva	Aumento en el volumen del tumor de más del 25% o aumento del diámetro máximo del tumor de mayor del 20%; aparición de nuevas lesiones.
Duración media de respuesta/ duración media de supervivencia.	El valor medio para un grupo de individuos tratados con una terapia dada en términos de la longitud de tiempo que logran una remisión total o parcial o duración de supervivencia después de la implementación de la terapia.
Progresión-intervalo libre/ Progresión intervalo de supervivencia.	La cantidad de tiempo transcurrido sin evidencia progresiva del crecimiento del tumor o supervivencia sin crecimiento progresivo del tumor desde el inicio del tratamiento.
Intervalo libre de enfermedad/ Intervalo libre de supervivencia	Cantidad de tiempo que transcurre sin recurrencia o supervivencia del paciente recibiendo terapia.

Fuente: Withrow et al. (2013)