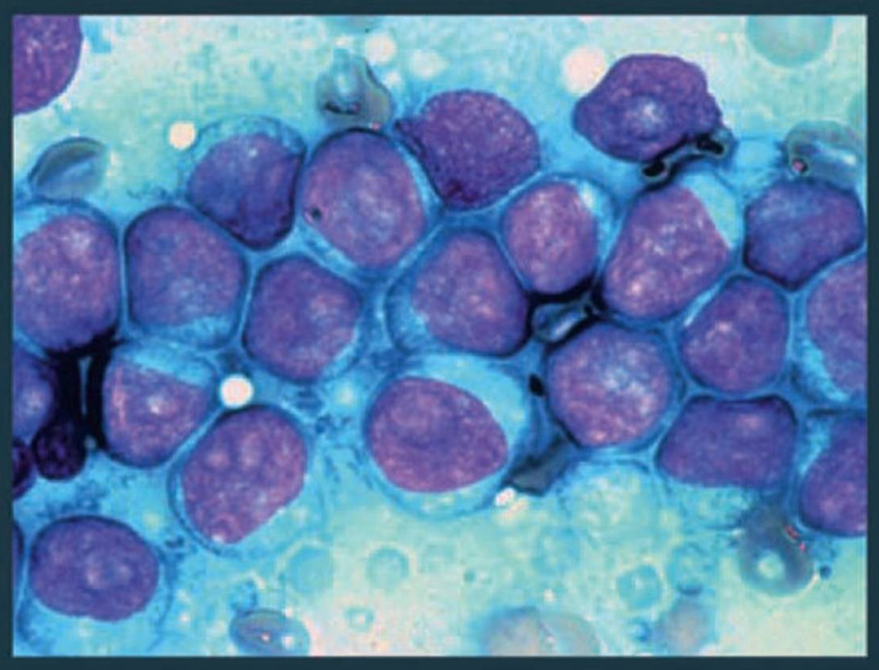
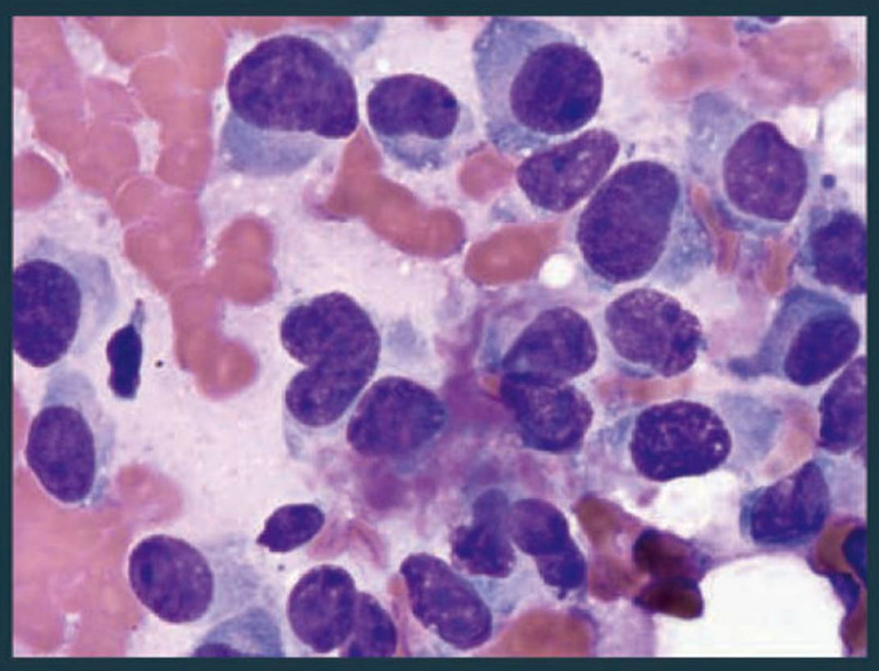
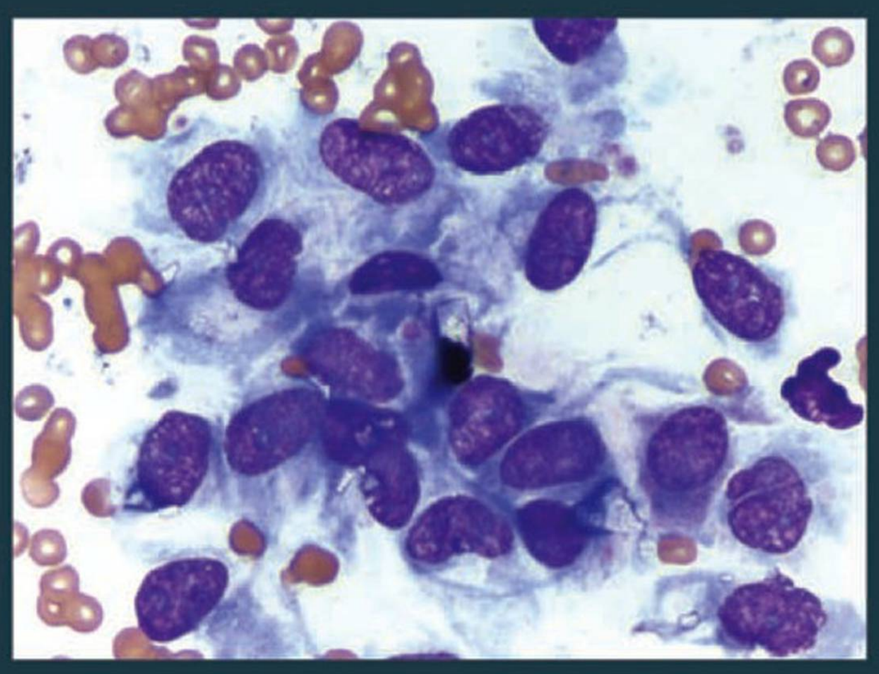
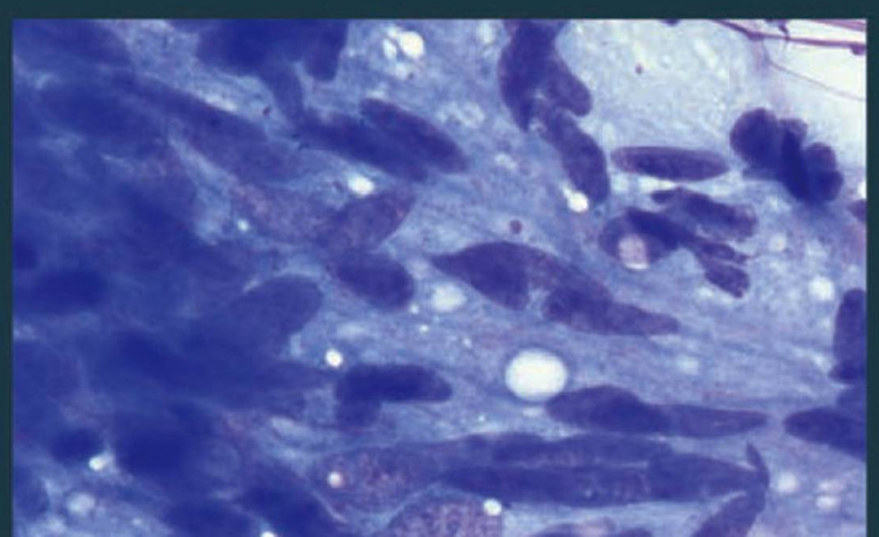








Oncología
CANINA Y FELINA

DE LA TEORÍA A LA PRÁCTICA

Guillermo Couto
Néstor Moreno

SERVET

Oncología canina y felina

De la teoría a la práctica

Propiedad de:

© 2013 Grupo Asís Biomedia S.L.

Plaza Antonio Beltrán Martínez, nº 1, planta 8 - letra I
(Centro empresarial El Trovador)
50002 Zaragoza - España

Diseño, preimpresión e impresión:
Servet editorial - Grupo Asís Biomedia S.L.
www.grupoasis.com
info@grupoasis.com

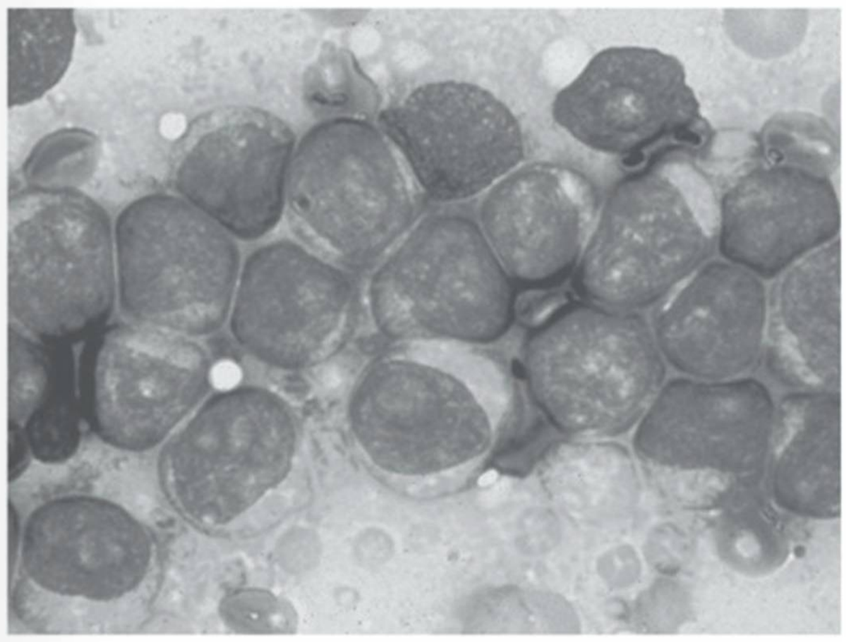
Servet es una editorial de Grupo Asís

Reservados todos los derechos.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70/93 272 04 47).

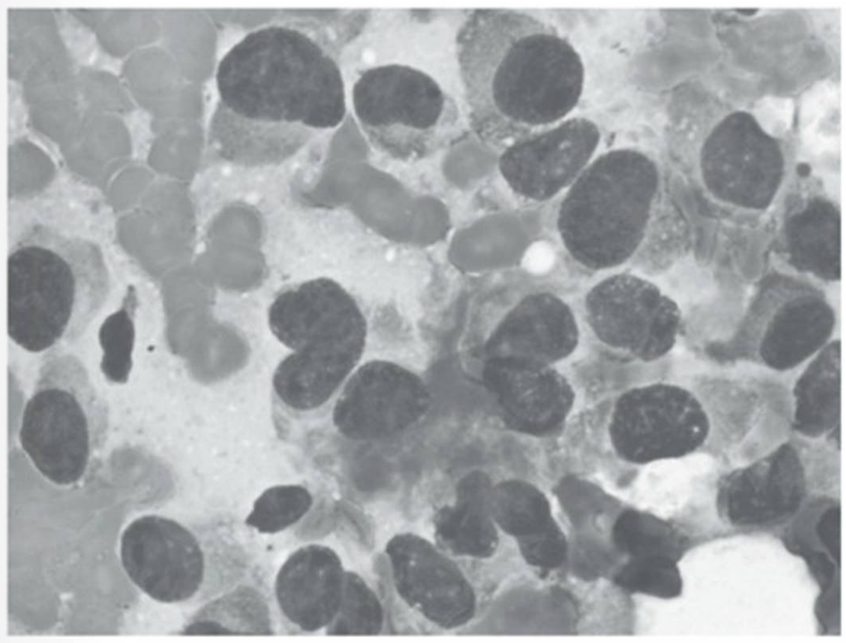
Advertencia:

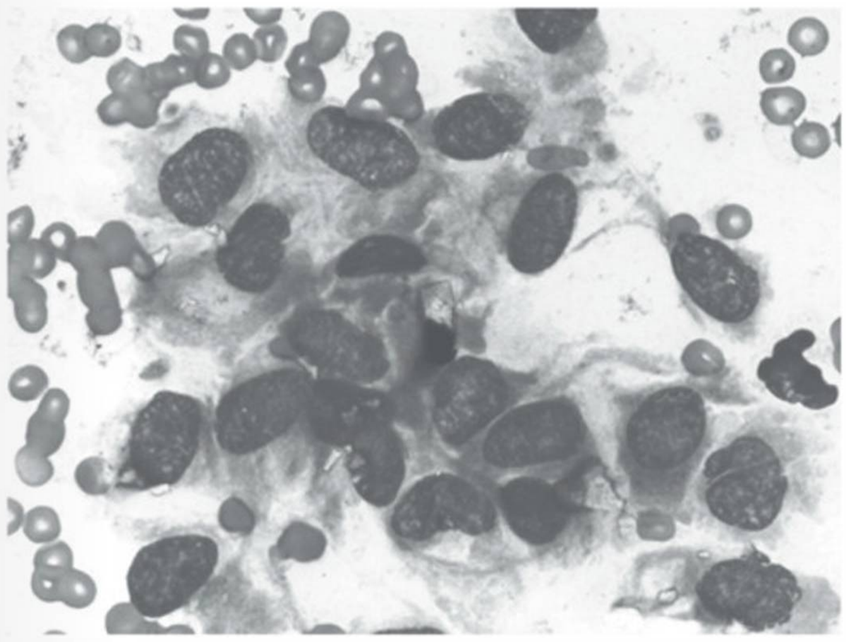
La ciencia veterinaria está sometida a constantes cambios evolutivos, del mismo modo que la farmacología y el resto de las ciencias también lo están. Así pues, es responsabilidad ineludible del veterinario clínico, basándose en su experiencia profesional, la determinación y comprobación de la dosis, el método, el periodo de administración y las contraindicaciones de los tratamientos aplicados a cada paciente.
Ni el editor ni el autor asumen responsabilidad alguna por los daños o perjuicios que pudieran generarse a personas, animales o propiedades como consecuencia del uso o la aplicación correcta o incorrecta de los datos que aparecen en esta obra.

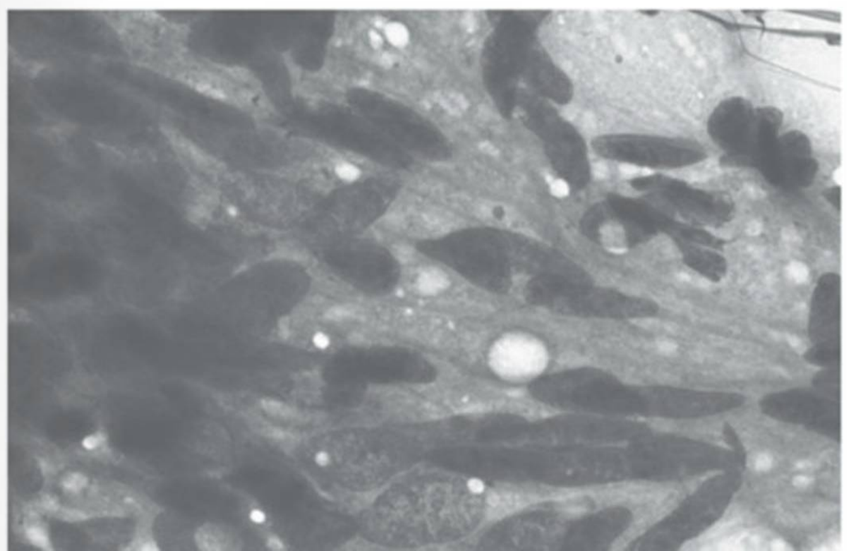




Oncología CANINA Y FELINA







DE LA TEORÍA A LA PRÁCTICA

Guillermo Couto
Néstor Moreno

SERVET

Le quiero agradecer a mi esposa, Graciela, y a mis hijos (y futuros veterinarios) Jason y Kristen, y al equipo de Grupo Asís, particularmente a Néstor. Este libro no hubiera sido posible sin su apoyo.

Guillermo Couto

Me gustaría dedicar este libro a mi familia por su apoyo incodicional, a Guillermo por su ayuda y confianza, a Eva y Mª Jesús, mis compañeras en la clínica, y a todos los compañeros que han hecho posible este libro con su infinita capacidad de trabajo y paciencia: Aram, Asun, Israel, Jacob, Mónica, Nieves, Ruth, Tatiana, Yolanda y a todos los que han intervenido.

... Y a Chus, mi gato, por no esconderme el ratón del ordenador de casa.

Néstor Moreno

LOS AUTORES

Guillermo Couto

Néstor Moreno



Guillermo Couto

Licenciado en Veterinaria en la Universidad de Buenos Aires en 1976, ejerce como profesor asistente del departamento de Patología de la Facultad de Ciencias Veterinarias de dicha Universidad desde esta fecha hasta 1981. Posteriormente, de 1981 a 1983, realiza una residencia en oncología clínica en la UC de Davis (California). Desde 1983 hasta 1988, ejerce como profesor asistente y más tarde, de 1988 a 1995, como profesor asociado del *Veterinary Clinical Sciences Dep.* en el *College of Veterinary Medecine and Comprehensive Cancer Center* de la *Ohio State University*. En la actualidad sigue ejerciendo como profesor de este mismo departamento.

Es docente en el *Oncology and Hematology Service*, del *Veterinary Medical Center*, *Ohio State University* y director del *Animal Blood Bank and Transfusion Medicine Service* de dicha Universidad. Además, ostenta el cargo de director del programa de bienestar y salud del galgo de esta misma Universidad.

Diplomado por el *American College of Veterinary Internal Medicine*, donde es diplomado fundador de la especialidad de Oncología.

Es presidente de la *Veterinary Cancer Society*, 1990-1992.

Ha recibido los premios *Norden Distinguished Teaching Award* (1986); *Clinical Teaching Award* de la *Ohio University State* (1987 y 1990); Bourgelat de la BSAVA, por una contribución sobresaliente en la clínica de pequeños animales (2000); el premio Servicio OTS (2007); "Leyendas de Medicina Interna" de la *Kansas State University* (2011); y por último en 2012, el *Faculty Achievement Award* de la Asociación Americana de Clínicos Veterinarios.

Es coeditor de Medicina Interna en Pequeños Animales, 4ª Edición. Mosby, 2009 y editor-jefe del *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1993-1998. Tiene más de 300 publicaciones científicas y capítulos en libros sobre oncología, hematología, inmunología y medicina de galgos.



Néstor Moreno Casanova

Licenciado en Veterinaria por la Universidad de Zaragoza es poseedor del Posgrado en Acupuntura Veterinaria por la Universidad de Zaragoza.

En 2004 realiza una estancia por un año en la Facultad Veterinaria de Utrecht (Holanda) en formación de higiene alimentaria y producción animal, donde colabora en estudios de microbiología. En 2005, realiza el Curso de Adaptación Pedagógica (CAP) y desde este año a 2007 ejerce como Veterinario Interno Residente (VIR) en el Hospital Clínico Veterinario de Zaragoza.

Ha presentado múltiples comunicaciones libres en congresos veterinarios nacionales e internacionales de AVEPA y SEVC y en el año 2009 colabora en la Organización del Congreso Internacional de Barcelona del SEVC.

Desde el año 2007 hasta la actualidad, ejerce como clínico veterinario en la Clínica Veterinaria Casetas.

Ha asistido a cursos de formación de tutor *online* y diseño instruccional impartidos por la Universidad de Sevilla, la Universidad de Buenos Aires y APeL, destacando entre ellos Diseño Integral de Cursos *e-learning* y Máster en Tutoría *e-learning.*

Desde 2008, Néstor ejerce como tutor, presentador y diseñador instruccional de los cursos *online*, WebSeminars y material formativo para veterinarios de pequeños animales en el departamento de formación de Grupo Asís Biomedia.

Ha colaborado en la creación y tutorización de la línea de cursos de “Formación en Oncología” de Guillermo Couto desde el 2008 hasta la fecha.

PREFACIO

PREFACIO

"A veces los árboles no dejan ver el bosque", esa es la frase que me vino a la cabeza cuando me propusieron realizar este libro de la mano de Guillermo. Inmerso en los detalles había perdido la perspectiva.

Estábamos desayunando en un área de servicio a punto de llegar a Barcelona para asistir al congreso de AVEPA y divagando sobre cómo enfocar la formación en oncología que ofrecíamos en Asís Formación desde hacía cuatro años al veterinario de pequeños animales.

Tras cuatro años realizando cursos con Guillermo nos habíamos dado cuenta de que los primeros se habían quedado obsoletos y los últimos eran de un nivel muy específico, quizá demasiado para algunos veterinarios que, como yo, no podemos aplicar la mayoría de los tratamientos propuestos. ¿Cómo enfocar entonces la nueva formación? La ciencia sigue avanzando y los protocolos se quedan obsoletos; había que empezar de nuevo.

Durante la realización de los cursos tuve el privilegio de ser tutor y organizador de sus contenidos lo que me permitió conocer a muchos compañeros de profesión y aprender de ellos y por supuesto de Guillermo y su impresionante experiencia en el ámbito de la oncología veterinaria.

Así pues surgió la idea: recopilar todos los contenidos, actualizarlos y mejorarlos para que cada clínico pudiera consultar o aclarar la información que necesitara. La vía para ello sería este libro y así rendir un especial homenaje a todos aquellos veterinarios que han formado parte de los cursos, origen de la obra.

Se trata de una obra en la que hemos intentado mostrar los temas de una forma sencilla y visual, con numerosos gráficos y esquemas que facilitan la comprensión de los conceptos descritos.

Como contenido adicional, hemos añadido cinco casos clínicos tratados por Guillermo y enfocados de tal manera que cada lector pueda hacer su diagnóstico diferencial, propuesta de tratamiento y pronóstico. Las respuestas sobre cada tema aparecen progresivamente, tal y como se plantean en la vida real.

El objetivo final del libro es que sirva de ayuda al clínico en su práctica diaria, ya sea cuando se enfrenta a casos similares, o para aprender, recordar o actualizar sus conocimientos. Si la obra consigue alcanzar alguno de estos objetivos, veremos cumplido nuestro propósito.

Nestor Moreno

ÍNDICE DE CONTENIDOS

GLOSARIO DE ABREVIATURAS 1

1 Cómo saber si el paciente tiene cáncer
PROTOCOLO DIAGNÓSTICO 3

Signos clínicos 4
Anamnesis 5
Exploración 6
- Exploración física 6
- Técnicas de diagnóstico por imagen 6

Analíticas 9
- Estudio del hemograma 9
- Estudio bioquímico 9

Diagnóstico morfológico 9
- Citología 9
  - Técnicas 11
  - Tinciones 12
  - Diagnosticar a partir de la citología 14
  - Tejido no neoplásico 15
  - Tejido neoplásico 16
  - Evaluación de los nódulos linfáticos 21
- Biopsia 21
  - Técnicas de biopsia 22

2 TRATAMIENTO del paciente oncológico 23

Factores que influyen en el tratamiento 24
- Factores relacionados con el paciente 25
- Factores relacionados con el propietario 25
- Factores relacionados con la neoplasia 26

Tratamientos oncológicos disponibles para perros y gatos 27
- Cirugía 27
- Radioterapia 27
- Quimioterapia 27
- Inmunoterapia 28
- Terapia génica e inhibición de blancos moleculares 28

Quimioterapia práctica 28
- Cinética tumoral 28
- Principios de la quimioterapia 30
- Mecanismo de acción 31
- Fármacos más comunes 32
  - Agentes alquilantes 32
  - Alcaloides de las plantas 32
  - Antimetabolitos 32
  - Antibióticos antitumorales 33
  - Hormonas y antihormonas 33
  - Otros agentes 33
- Manejo práctico de los fármacos antitumorales 33
  - Reconstitución de los fármacos citostásicos cuando llegan en formato liofilizado 33

Tratamientos complementarios 34
- Cuidados paliativos 34
- Control del dolor 34
- Nutrición 35

Eutanasia 35

3 COMPLICACIONES que puede sufrir el paciente oncológico 37

Complicaciones de la quimioterapia ... 38
Toxicidad en la médula ósea ... 39
Toxicidad hematológica ... 39
Toxicidad gastrointestinal ... 43
Reacciones de hipersensibilidad ... 43
Toxicidad dermatológica ... 44
Necrosis tisular ... 44
Alopecia o retardo de crecimiento del pelo ... 45
Hiperpigmentación ... 45
Pancreatitis ... 45
Toxicidad cardiaca ... 44
Urotoxicidad ... 46
Hepatotoxicidad ... 46
Otras toxicidades ... 47

Coagulación intravascular diseminada 47
Fisiología ... 47
Patogenia ... 48
Etiopatogenia ... 48
Presentación clínica ... 49
Pruebas diagnósticas ... 49
Hematología ... 49
Bioquímica ... 49
Urianálisis ... 50
Electrocardiograma ... 50
Histopatología ... 50
Estudio de la hemostasia ... 50
Tratamiento ... 52
Pronóstico ... 53

Hipercalcemia ... 53
Interpretación de los niveles de calcio ... 53
Signos clínicos de la hipercalcemia ... 54
Diagnóstico diferencial ... 55
Toxicidad ... 55
Hiperparatiroidismo ... 55
Neoplasias ... 56
Insuficiencia renal crónica ... 57
Hipoadrenocorticismo ... 57
Tratamiento de la hipercalcemia ... 57
Tratamiento agudo ... 58

4 NEOPLASIAS ESPECÍFICAS 59

TUMORES DE PIEL Y TEJIDO SUBCUTÁNEO ... 61

Estudio macroscópico ... 63
Perros ... 64
Gatos ... 65

Citología ... 66

Biopsia ... 66

Tratamiento ... 67
Cirugía ... 67
Quimioterapia ... 67
Radioterapia ... 67

MASTOCITOMAS ... 69

Epidemiología ... 72

Características clínicas ... 72
Analítica y patología ... 73

Comportamiento biológico ... 73

Diagnóstico ... 73

Pronóstico y tratamiento ... 74
Grado 1 ... 74
Grado 2 ... 74

LINFOMAS 77

Etiología y epidemiología 79

Presentación clínica 80

- Linfoma multicéntrico 80
- Linfoma mediastínico 80
- Linfoma digestivo o gastrointestinal 81
- Linfoma extraganglionar 82

Diagnóstico 82

- Hematología 82
- Análisis bioquímico 82
- Radiología 83
- Ecografía 83
- Citología 84
- Histopatología 84
- Inmunofenotipado 84

Tratamiento 85

- Protocolos 85
- Monitorización 87

Resultados postratamiento 87

- Evaluación de los fármacos 87

SARCOMAS EN EL PUNTO DE INYECCIÓN 89

Fibrosarcomas 91

Sarcomas en el punto de inyección 91

- Factores evaluados como posibles desencadenantes del sarcoma y su resultado 92
- Curso clínico de los fibrosarcomas posinyección 93
- Diagnóstico 95
  - Citología 95
  - Biopsia de incisión 96
- Evolución 96
- Tratamiento 96
  - Tratamiento quirúrgico 98
  - Tratamiento según grado y estadio 99
  - Tratamiento quimioterápico 99
- Prevención 100

HEMANGIOSARCOMAS 101

Epidemiología 103

Signos clínicos 103

Diagnóstico 104

- Radiología 104
- Ecografía 105
- Hematología 105
- Citología 106
- Histología 106

Tratamiento 107

- Cirugía 107
- Quimioterapia 107

OSTEOSARCOMAS 109

Localización 113

Epidemiología 114

Signos clínicos 114

Diagnóstico 115

- Radiología 115
- Citología 116
- Biopsia 116

Tratamiento 117

- Cirugía: amputación 117
- Cirugía: aloinjertos 117
- Quimioterapia 117
- Nuevos enfoques terapéuticos 118

Osteosarcoma felino 119

- Alternativas a la amputación 119

LEUCEMIAS 121

Introducción a la clasificación de las leucemias 123

Diagnóstico 124

- Signos clínicos 124
- Hematología 124

Citología 125
Tinciones citoquímicas 125
Tipos de clasificaciones 127
Clasificación según el tipo celular 127
Leucemias agudas 129
Leucemia mieloide aguda (LMA) 129
Leucemia linfoide aguda (LLA) 129
Leucemias crónicas 130
Mielodisplasia 131

TUMORES GASTROINTESTINALES 133

Epidemiología 135
Signos clínicos 135
Examen físico 136
Diagnóstico 137
Hematología 137
Adenocarcinoma gástrico 138
Historia clínica y examen físico 138
Diagnóstico 139
Pronóstico 140
Tratamiento 140
Neoplasias intestinales no linfoides 140
Epidemiología, historia clínica y examen físico 140
Diagnóstico 141
Tratamiento 142
Linfoma intestinal 143

TUMORES EN LA ESPECIE FELINA 145

Neoplasias en la piel 149
Neoplasias en la orofaringe 150
Tumores mamarios 152

5 CASOS CLÍNICOS 153

6 ANEXOS 183

Protocolos de quimioterapia 185
Lecturas recomendadas 195

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AAF: aspiración con aguja fina
aCA: adenocarcinoma
AINE: antiinflamatorio no esteroideo
AMAH: anemia microangiopática hemolítica
ANBE: α-naftil-butirato-esterasa
AT: antitrombina
BSA: área de superficie corporal
CAE: cloroacetato-esterasa
CCE: carcinoma de células escamosas
CID: coagulación intravascular diseminada
CSA: condrosarcoma
DIN: diabetes insípida nefrogénica
DT: tiempo de duplicación
ECG: electrocardiograma
EUG: erosiones/úlceras gastrointestinales
FA: fosfatasa alcalina
FeLV: leucemia felina
FGF: factor de crecimiento fibroblástico
FGFr: receptor del factor de crecimiento fibroblástico
FIV: inmunodeficiencia felina
FSA: fibrosarcoma
GF: factor de crecimiento
HCT: histiocitoma
HM: histiocitosis maligna sarcoma histiocítico
HSA: hemangiosarcoma
Ig: inmunoglobulinas
IM: intramuscular
IV: intravenoso
LGL: linfocitos granulares
LLA: leucemia linfoide aguda
LLC: leucemia linfoide (linfocítica) crónica
LMA: leucemia mieloide aguda
LMA-M1-2: leucemia mieloide aguda granulocítica
LMA-M3: leucemia mieloide aguda progranulocítica
LMA-M4: leucemia mieloide aguda mielomonocítica (LMMA)
LMA-M5: leucemia mieloide aguda monocítica (LMoA)
LMA-M7: leucemia mieloide aguda megacariocítica
LMC: leucemia mieloide (mielocítica) crónica
LMMA: leucemia mielocítica aguda
LMMC: leucemia mielomonocítica crónica
LMoA: leucemia monocítica aguda
LSA: linfoma subestadio A
MCT: mastocitoma
MI: índice mitótico
MPO: mieloperoxidasa
OSA: osteosarcoma
OSU: *Ohio State University*
PAAF: punción-aspiración con aguja fina
PCT: plasmocitoma
PDF: productos de la degradación del fibrinógeno
RLE: reacción leucoeritroblástica
RM: resonancia magnética
SC: subcutáneo
SPI: sarcoma en el punto de inyección
STB: sarcoma de tejidos blandos
TC: tomografía computarizada
TCB: tumor de células basales
TCR: genes del receptor de la célula T
TEG: tromboelastógrafo
TEGI: tumores del epitelio gastrointestinal
TP: tiempo de protrombina
TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada
VO: vía oral

Fármacos y protocolos quimioterápicos

AC: protocolo quimioterápico (doxorrubicina y ciclofosfamida)

ADIC: protocolo quimioterápico (doxorrubicina y dacarbacina)

CCNU: lomustina

CF: protocolo quimioterápico (ciclofosfamida y 5-fluorouracilo)

CHOP: protocolo quimioterápico (COP + doxorrubicina)

CLOP: protocolo quimioterápico (COP + L-asparaginasa)

CMF: protocolo quimioterápico (5-fluorouracilo, ciclofosfamida y metotrexato)

COAP: protocolo quimioterápico (ciclofosfamida, vincristina, arabinósido de citosina y prednisona)

COD: protocolo quimioterápico -COP en gatos- (ciclofosfamida, vincristina y dexametasona)

COP: protocolo quimioterápico (ciclofosfamida, vincristina y prednisona)

CVP: protocolo quimioterápico (vinblastina, lomustina y prednisona)

D-MAC: protocolo quimioterápico (dexametaxona, actinomicina D, arabinósido de citosina y melfalán)

FAC: protocolo quimioterápico (5-fluorouracilo, doxorrubicina, ciclofosfamida)

LAD: protocolo quimioterápico (clorambucilo, dexametasona y arabinósido de citosina)

LAP: protocolo quimioterápico (clorambucilo, prednisona y arabinósido de citosina)

LD: protocolo quimioterápico (clorambucilo y dexametasona)

LMP: protocolo quimioterápico (clorambucilo, metotrexato y prednisona)

LOMP: protocolo quimioterápico (clorambucilo, metotrexato, prednisona y vincristina)

MA: protocolo quimioterápico (melfalán y actinomicina D)

MAD: protocolo quimioterápico (mitoxantrona, arabinósido de citosina y dexametasona)

MAC: protocolo quimioterápico (melfalán, actinomicina D y arabinósido de citosina)

MBC: protocolo quimioterápico (mitoxantrona, bleomicina y ciclofosfamida)

MiC: protocolo quimioterápico (mitoxantrona y ciclofosfamida)

VAC: protocolo quimioterápico (vincristina, doxorrubicina y ciclofosfamida)

UWM-19: protocolo quimioterápico de la Universidad de Wisconsin

1 Cómo saber si el paciente tiene cáncer

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

Cómo saber si el paciente tiene cáncer
PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

El primer paso a seguir para el correcto manejo de un paciente con cáncer es saber diagnosticarlo lo antes posible. Muchas veces el diagnóstico temprano y preciso puede hacer cambiar el pronóstico de una manera notable.

Por supuesto, es mucho más fácil decirlo que conseguirlo. Debido a la gran variedad de manifestaciones clínicas que pueden presentar las neoplasias, el diagnóstico temprano puede ser tan sencillo como ver una masa en la piel o tan difícil como en el caso de animales que no muestran ningún síntoma evidente. Por todo esto, es indispensable seguir un protocolo diagnóstico estricto en todos los casos.

Siguiendo los pasos que se indican a continuación, con un poco de experiencia y algo de suerte, será más fácil detectar posibles neoplasias.

Signos clínicos

Aunque hay muchas excepciones, se han descrito una serie de signos característicos de pacientes con neoplasias.



Figura 1. Histiocitoma.



Presencia de una masa que crece y no reduce su tamaño: exceptuando los tumores con componentes inflamatorios y algunos con carácter autolimitante (fig. 1).



Úlceras que no cicatrizan: aunque inicialmente puedan parecer heridas, si no responden al tratamiento conviene profundizar en el diagnóstico.



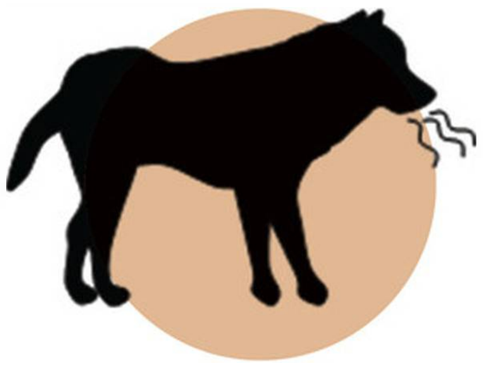
Pérdida de peso: muchas veces asociada a anorexia.



Anorexia.



Hemorragia o secreción de sangre por orificios naturales.



Olor desagradable: en masas con salida al exterior y contaminadas con bacterias.



Disfagia: por obstrucción mecánica o incluso por debilidad extrema.



Intolerancia al ejercicio, decaimiento.



Cojera o claudicación: debido principalmente a tumores musculoesqueléticos o por compresiones nerviosas.



Dificultad para respirar, orinar o defecar: a consecuencia de la localización del tumor.

Anamnesis

Tanto para la oncología como para cualquier otra especialidad, una completa anamnesis ayudará a orientar el caso de una manera mucho más precisa.

Para conseguir una información lo más objetiva y precisa posible, es necesario dirigir la anamnesis del propietario de manera que sea el veterinario quien lleve la conversación.

A veces es recomendable realizar las preguntas en presencia de al menos dos de sus propietarios ya que todos los puntos de vista son subjetivos y lo que para alguien puede carecer de importancia, para otros no será así. Además, tanto las relaciones con la mascotas, como los cuidados dirigidos y las horas del día compartidas suelen variar con cada miembro de la familia.

- Para comenzar, lo primero es obtener los datos de cómo es nuestro paciente: edad, raza, características de sus padres, historial médico previo, etc.

  La raza del animal es un dato importante ya que hay razas especialmente predispuestas a padecer ciertos tumores, como se verá con más detalle a lo largo del libro. Por ejemplo, las razas Pastor Alemán y Golden Retriever están predispuestas a padecer hemangiosarcomas, y las razas caninas grandes o gigantes están más predispuestas a padecer tumores óseos, etc.

  La importancia de preguntar por los antecedentes familiares del paciente radica en que muchas neoplasias tienen un componente genético hereditario, por tanto, el historial clínico de los familiares del paciente (padres y hermanos) puede orientar el diagnóstico.

  La edad de presentación también puede ayudar a diferenciar unos tumores de otros con apariencia similar. Aunque la mayoría son característicos de pacientes geriátricos, hay algunos que pueden presentarse con frecuencia en animales jóvenes, como por ejemplo los histiocitomas.

- También es importante conocer dónde vive el animal, si se traslada a otros lugares, guarderías que visita, por dónde pasea, en qué zona duerme, etc.
- Conviene repasar con el dueño el día a día de la mascota para ayudarle a recordar mejor cualquier alteración de la conducta normal.
- El apartado de la alimentación, en el caso de pacientes oncológicos, dará información de si el animal presenta apetito reducido, anorexia o dificultades en la deglución que puedan hacer sospechar de la presencia de tumores.
- Tras obtener la información sobre el comportamiento de la mascota, se debe preguntar por cualquier alteración detectada en el animal, pasando por cada sistema que pueda verse afectado: digestivo, respiratorio, piel, etc.

La cronicidad y la evolución de la lesión en el tiempo indican la naturaleza de la masa y su malignidad. Generalmente, un crecimiento rápido se asocia a un peor pronóstico.



Figura 2. Evaluación de los nódulos linfáticos poplíteos de un perro.

Exploración

Exploración física

La visualización, palpación o incluso la detección de un olor desagradable procedente de las masas o las lesiones puede ayudar a determinar la localización, extensión y pronóstico de una neoplasia. Por ejemplo, en los tumores superficiales es muy importante detectar si se movilizan al palparlos o si por el contrario permanecen fijos, esto indicará si son cutáneos, subcutáneos o si se localizan en tejidos más profundos. Estas observaciones orientan al clínico sobre características como la capacidad invasiva del tumor y la dificultad de exéresis ante una posible cirugía.

La forma de la neoplasia es importante para su diagnóstico, ya que las que son difusas e indiferenciadas presentan mayores complicaciones que aquéllas que presentan bordes bien delimitados. También es importante explorar los nódulos linfáticos del paciente (fig. 2), en especial los relacionados con la zona afectada, para detectar posibles neoplasias primarias o metástasis.

Técnicas de diagnóstico por imagen

La **radiología** sigue siendo especialmente útil para la localización de ciertos tumores y para descartar metástasis (figs. 3, 4 y 5). Es una técnica muy efectiva en el diagnóstico de tumores óseos (fig. 6).

En el caso de la evaluación del tórax, la radiología permite visualizar ciertos patrones pulmonares que resultan de especial interés para detectar las metástasis de tumores como, por ejemplo, los mamarios. Cabe señalar que para evaluar correctamente el área pulmonar son necesarias como mínimo tres proyecciones (laterolateral derecha e izquierda y dorsoventral o ventrodorsal), ya que muchas veces algunas lesiones pueden quedar ocultas (figs. 7, 8 y 9).



Figura 3. Osteosarcoma en el radio distal de un paciente.

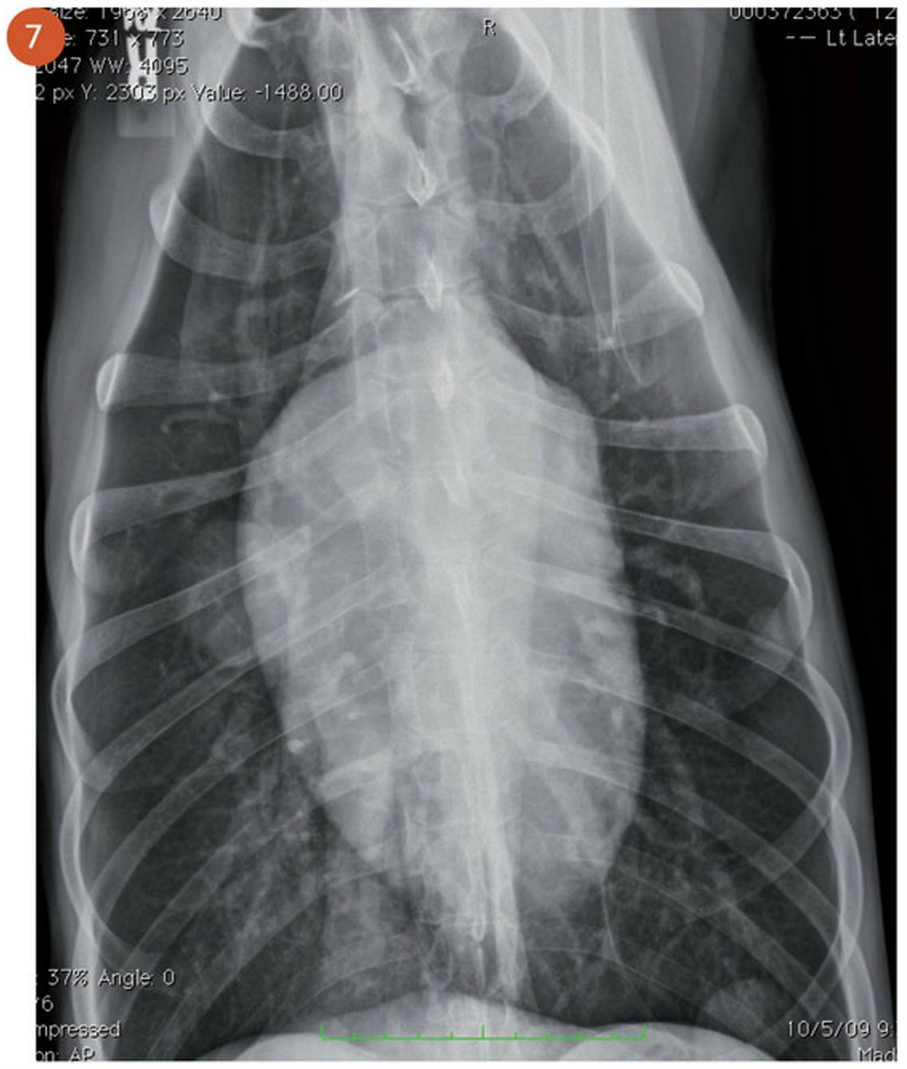




Figuras 4 y 5. Radiografías del osteosarcoma que se muestra en la figura 3.



Figura 6. Osteosarcoma en el fémur distal de un paciente.





Figuras 7, 8 y 9. Radiografías de tórax de un paciente con osteosarcoma y metástasis pulmonar. Vistas VD, LLI y LLD.



Figura 10. Contraste baritado de un paciente con linfoma digestivo.



Figura 11. Ecografía de un paciente en el que se diagnosticó un carcinoma en el cuello de la vejiga.

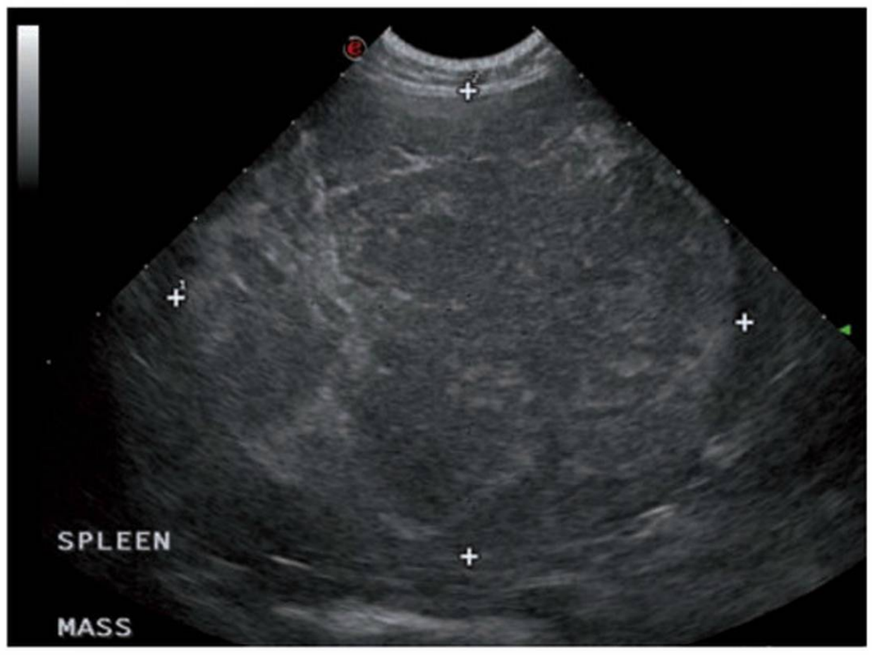


Figura 12. Ecografía de un paciente que presentaba una masa esplénica.

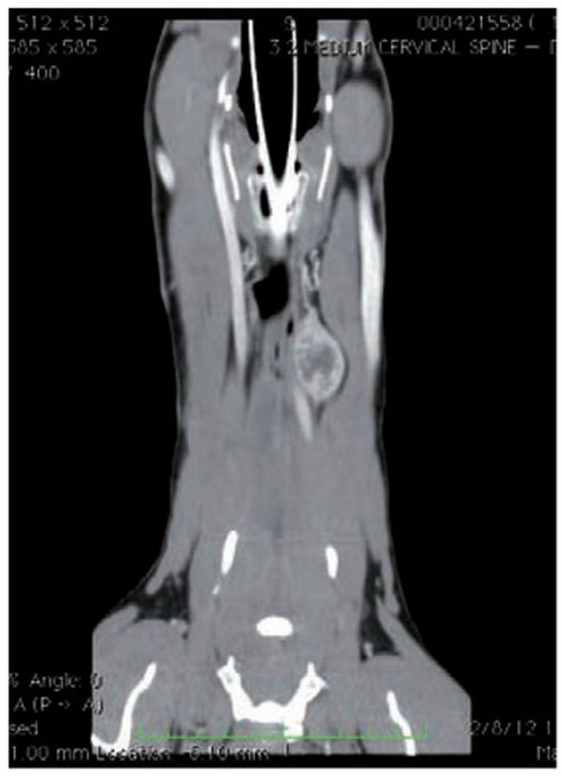


Figura 13. TC de carcinoma de tiroides de un paciente (vista sagital).

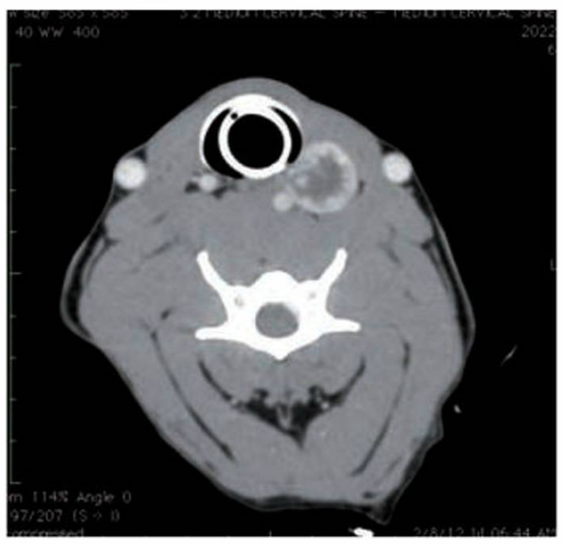


Figura 14. TC de un paciente que presentaba un carcinoma de tiroides (vista transversal).



Figura 15. TC de un paciente en la que se aprecian metástasis pulmonares (vista transversal).

La exploración radiológica del aparato digestivo también puede ser muy útil, sobre todo si se utilizan los contrastes radiográficos (fig. 10).

La **ecografía** es el método de elección cuando se sospecha de masas en la zona abdominal (figs. 11 y 12). Esta técnica también permite una exploración precisa de áreas de difícil acceso como el corazón, el espacio retrobulbar, etc.

Las técnicas de **tomografía computarizada** (TC) y **resonancia magnética** (RM) resultan muy útiles para detectar neoplasias inaccesibles o indetectables mediante otros métodos diagnósticos (figs. 13, 14 y 15).

Analíticas

El estudio hematológico y bioquímico suele orientar al clínico en el diagnóstico, aunque no todas las neoplasias presentan alteraciones a este nivel (fig. 16). Evidentemente, a pesar de que las analíticas del paciente muestren las alteraciones de los parámetros sanguíneos características de una neoplasia, no implica necesariamente que el paciente "esconda" una.

Estudio del hemograma

Las alteraciones que más frecuentemente se relacionan con la presencia de neoplasia son anemia, neutropenia, trombocitopenia o citosis.

Estudio bioquímico

Las alteraciones que más frecuentemente se relacionan con la presencia de neoplasia son hipercalcemia, hiperproteinemia, azotemia o enzimas hepáticas alteradas.

Diagnóstico morfológico

Después de recopilar la información de la anamnesis y realizar una exploración clínica completa, normalmente el veterinario podrá diagnosticar la presencia de una masa o una lesión infiltrativa en el paciente.

¿Cómo diferenciar si una lesión es neoplásica o no?

- Mediante un diagnóstico morfológico: citología o biopsia.
- En cada caso hay que elegir la mejor opción.



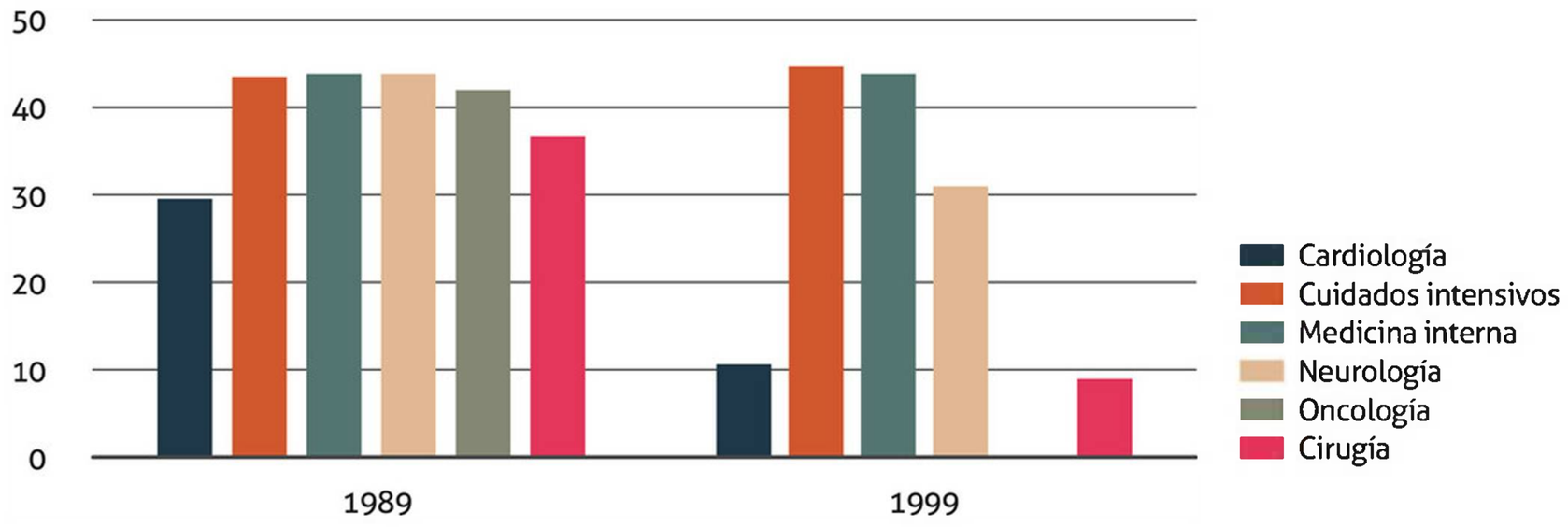
Figura 16. Muestra de sangre de un paciente para su posterior análisis.

Citología

La mayoría de los tejidos pueden ser evaluados a través de la citología, incluyendo las lesiones de piel, los nódulos linfáticos superficiales y profundos, los órganos parenquimatosos, las lesiones pulmonares intersticiales o metastásicas y las efusiones en cavidades corporales.

Además, esta técnica presenta numerosas ventajas: se puede aspirar casi cualquier estructura –sólo requiere sujeción manual–, es mínimamente traumática y económica y los resultados son rápidos y fiables.

En el siguiente estudio se pueden comparar los porcentajes de discrepancia que tuvo la predicción del diagnóstico por citología respecto al diagnóstico definitivo por necropsia (gráfica 1). Cabe señalar que a partir de 1999, en la especialidad de oncología, la discrepancia entre el diagnóstico *antemortem* y el post mórtem es nula.



Gráfica 1. Estudio comparativo entre el diagnóstico realizado por citología y el diagnóstico definitivo por necropsia.
Kent, M.S. *et al.* JAVMA, Feb 1, 2004, nº 224, p. 403.

Las columnas representan el porcentaje de discrepancia, por ejemplo un 30% de discrepancia en cardiología significa que de 100 pacientes diagnosticados en cardiología, en 30 se modificó el diagnóstico al realizar la necropsia mientras que los 70 restantes tuvieron diagnósticos coincidentes.
El dato relevante es que la columna correspondiente a la oncología desaparece en 1999 indicando la efectividad diagnóstica predictiva de las citologías. Todos los diagnósticos en la especialidad de oncología coincidieron con los diagnósticos post mórtem.



Figura 17. Material básico para realizar una PAAF (punción aspiración con aguja fina).

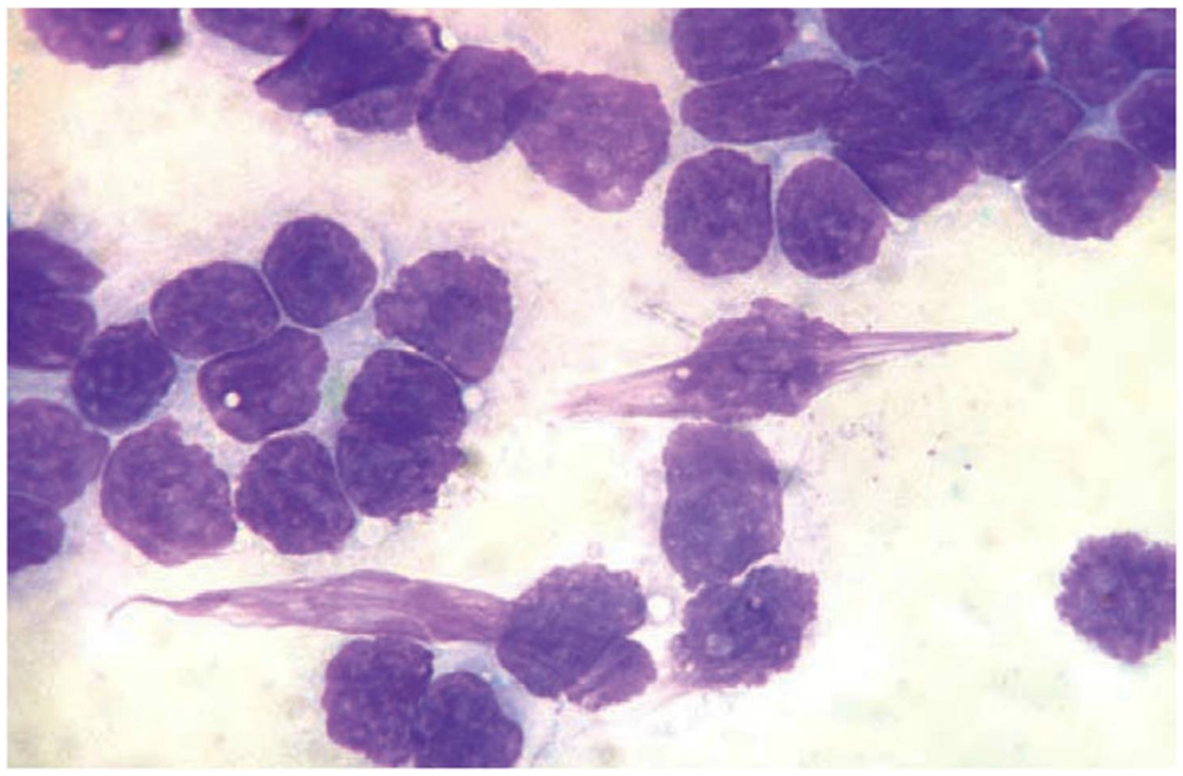


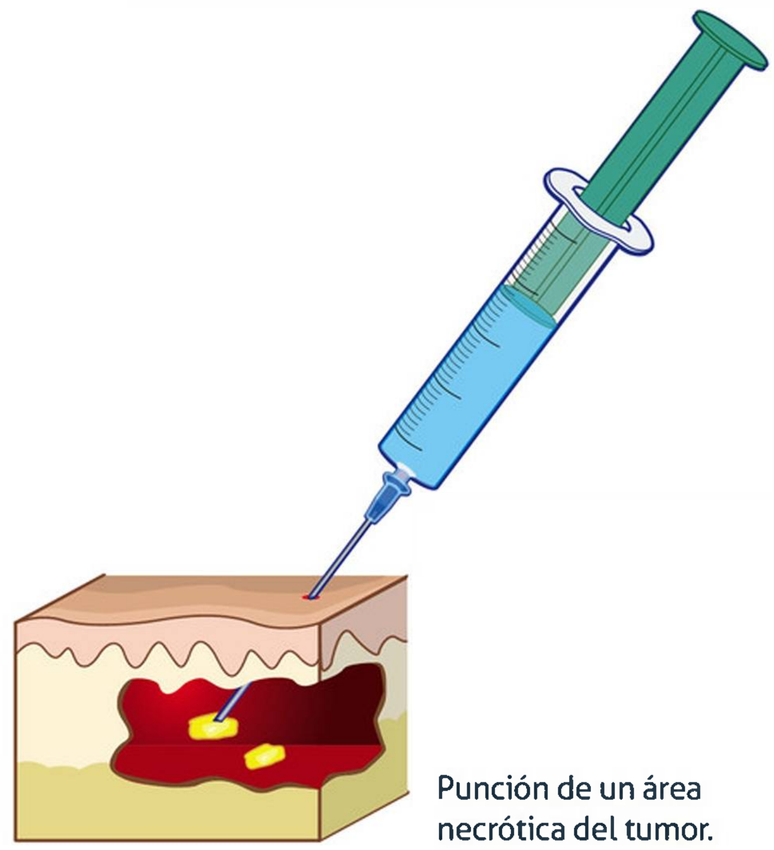
Figura 18. Extensión citológica con células rotas.

El material que requiere una citología es muy asequible. Se puede proceder a su realización con tan sólo aguja, jeringuilla, portaobjetos y líquidos de tinción (fig. 17).

Como inconveniente de esta técnica se puede mencionar la posibilidad de diseminar con la aguja las células neoplásicas del tumor analizado, aunque el riesgo es muy bajo. También pueden producirse hemorragias; sin embargo, de darse, rara vez son importantes debido al pequeño calibre de las agujas de punción. Tras una punción, puede suceder que la muestra obtenida no sea representativa, ya sea por contaminación o por la escasa cantidad recogida.

Si la técnica de citología no se realiza adecuadamente, puede que no se llegue al diagnóstico correcto. Por ejemplo, tanto la punción de un área necrótica de la masa como la presión en exceso de los portaobjetos al hacer la extensión, que puede provocar una rotura de las células (fig. 18), pueden dificultar el reconocimiento de la muestra.

Existen varias técnicas para obtener muestras citológicas. Una vez que se ha obtenido la muestra, los frotis son procesados de forma similar.



Punción de un área necrótica del tumor.

Técnicas

Punción-aspiración con aguja fina (PAAF)

Usando esta técnica es posible obtener una suspensión monocelular. Para realizarla correctamente se debe utilizar una aguja fina de 22 a 25 G, ya que una aguja de diámetro más grande generalmente recoge un pequeño "tapón" de tejido que dificulta su posterior extensión. La longitud de la aguja debe ser la adecuada, según cada caso, para alcanzar la zona deseada.

Antes de aspirar una masa u órgano intracavitario conviene afeitar y esterilizar la zona cutánea de punción para evitar la contaminación externa. En cambio, para la punción de los nódulos linfáticos o los tumores superficiales no es necesario.

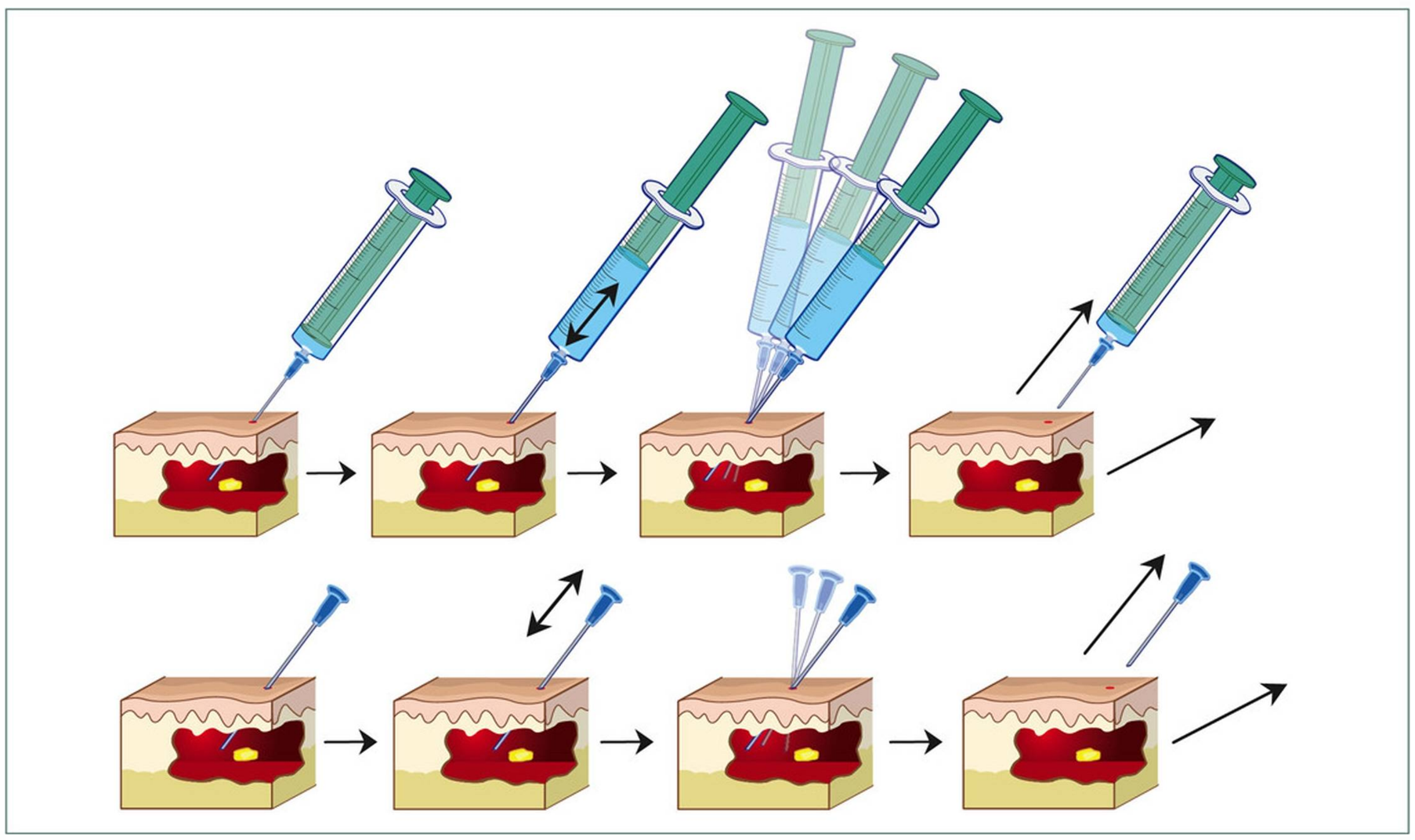
Una vez identificada la masa mediante palpación, hay que fijarla manualmente o hacer una punción guiada mediante ecografía u otras técnicas de diagnóstico.

Para realizar esta técnica se inserta una aguja (acoplada o no a una jeringuilla estéril) en la masa u órgano a muestrear. Conviene cambiar la dirección de la aguja en las distintas punciones para evitar recoger únicamente células de zonas no representativas. Si no se usa una jeringuilla acoplada, se punciona la masa sólo con la aguja pero varias veces. En cambio, si se utiliza una jeringuilla acoplada a la aguja, se aplica succión con el émbolo unas 3 o 4 veces.

Se debe interrumpir la succión antes de retirar la aguja, ya que de no ser así las células pasarán al interior de la jeringuilla o se contaminará la muestra con sangre.

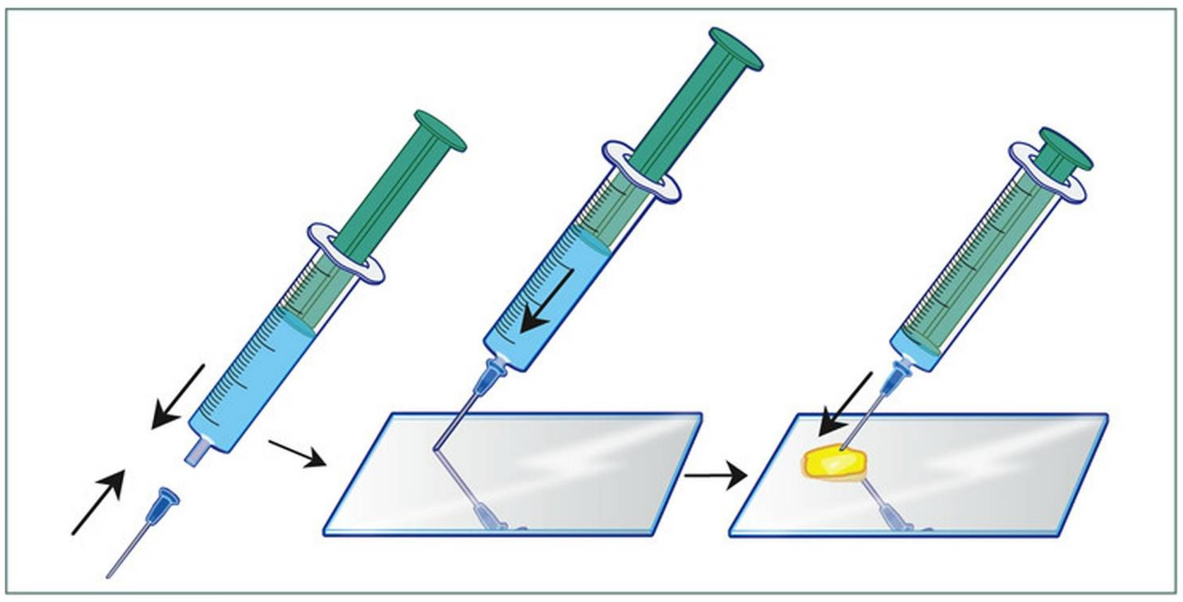
Si sólo se ha usado la aguja, y una vez retirada de la masa, se aspira aire con una jeringuilla independiente y a continuación se acopla a la aguja utilizada, entonces se presiona el embolo de la jeringuilla y se expele el contenido de la aguja sobre uno o varios portaobjetos.

Si se utilizan la aguja y jeringuilla juntas, tras la punción, se separan y una vez aspirado de nuevo aire con la jeringuilla, la aguja se vuelve a acoplar y el contenido de la aguja se expele sobre uno o varios portaobjetos.



En la mayoría de los casos, la cantidad de células contenidas en la aguja son suficientes para hacer de 4 a 10 frotis "de tirado". Una vez hecha la extensión, se seca el contenido al aire y se tiñe con Diff-Quik, Giemsa o May-Grünwald.

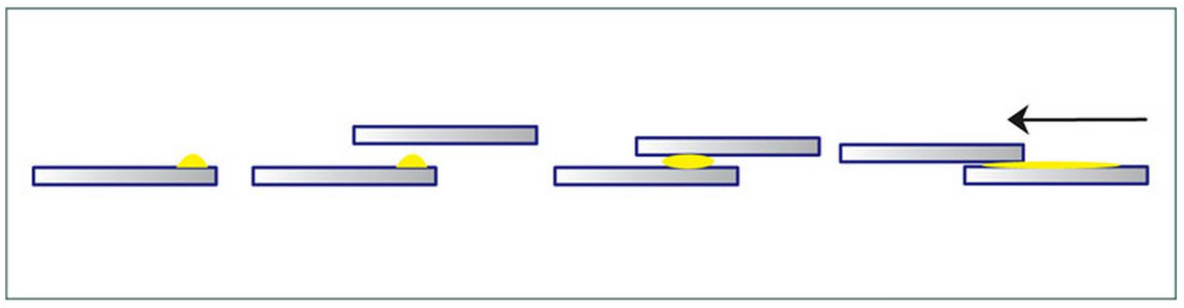
Existen pistolas de aspiración, que se acoplan a jeringuillas Monojet, que facilitan la punción cuando las zonas presentan dificultad de acceso.



La impronta y el raspado son técnicas poco cruentas y están indicadas en lesiones ulceradas o en cirugías.

Antes de realizar una impronta conviene secar previamente la zona a muestrear con gasas estériles para eliminar detritos y sangre. La técnica consiste en apoyar ligeramente el portaobjetos sobre la lesión. Se pueden hacer dos o tres improntas con cada lesión.

Estas técnicas tienen el inconveniente de que la contaminación con bacterias y células inflamatorias puede falsear la interpretación de la muestra.



Muestras líquidas

Las muestras líquidas deben conservarse en tubos con y sin anticoagulante, ya que el alto contenido de fibrinógeno de algunos líquidos hace que coagulen rápidamente.

Además de hacer una evaluación bioquímica del líquido es importante evaluar la muestra citológicamente. Para ello, se suele hacer un frotis directo y otro frotis después de haber centrifugado la muestra a baja velocidad (1.500 rpm).

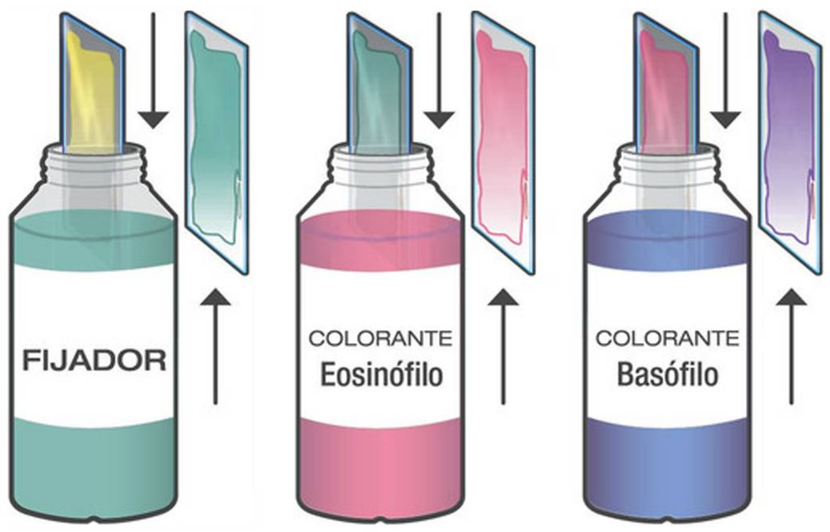
Tinciones

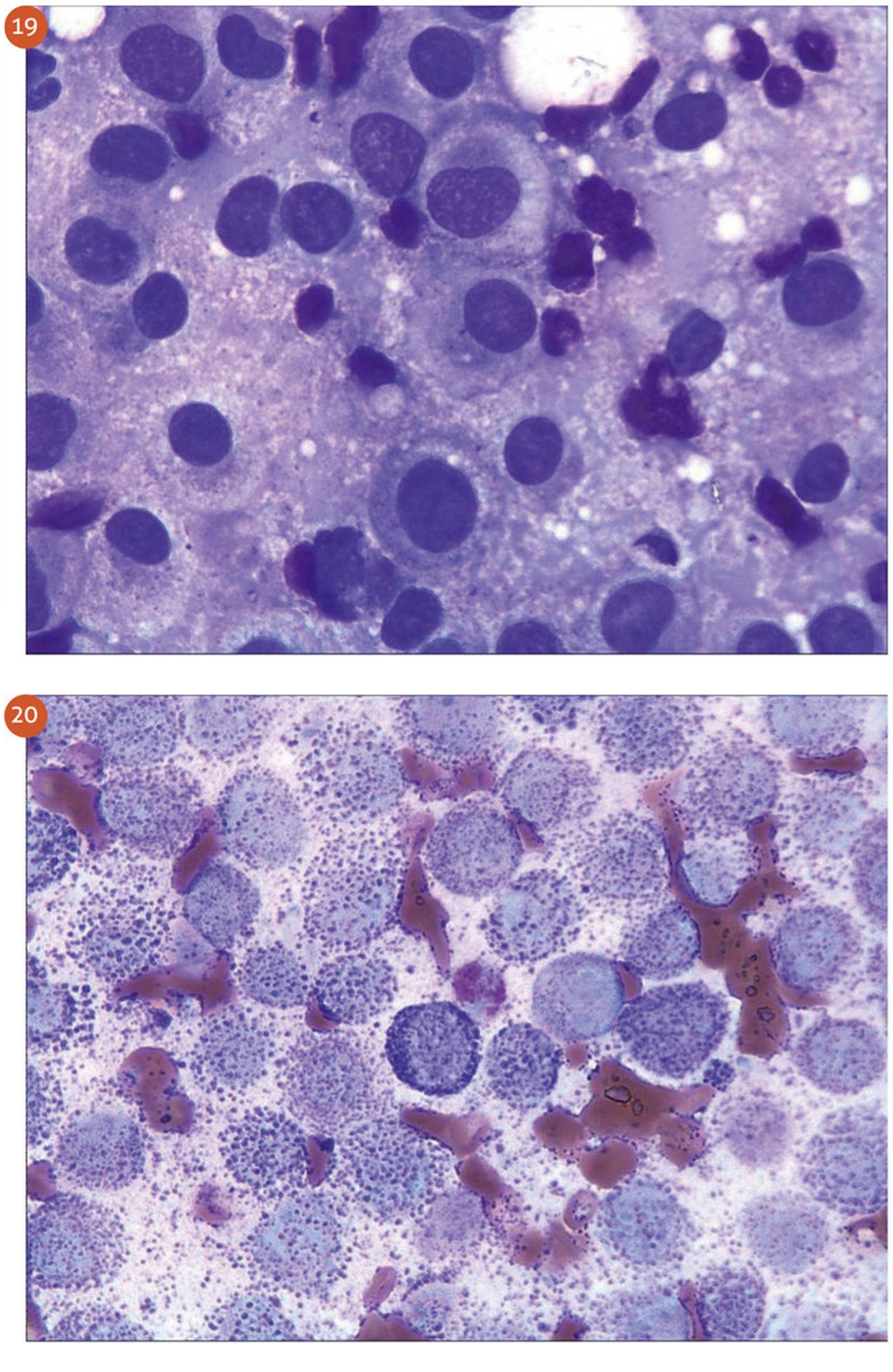
Las técnicas de coloración más usadas en la clínica son las de tipo rápido como Romanowsky (p. ej.: Diff-Quik) y la del nuevo azul de metileno. Las coloraciones hematológicas de Wright y Giemsa también son utilizadas por muchos laboratorios.

Diff-Quik

- Es una tinción muy rápida que resulta muy útil para frotis sanguíneos y citologías.
- La muestra se sumerge aproximadamente unos 10-20 segundos en cada uno de los botes, realizando un ligero secado del exceso de colorante entre cada tinción.
- El primer bote de la tinción es un fijador, el segundo un colorante eosinófilo y el tercero un colorante basófilo.
- Al final del proceso se lava con agua para eliminar el exceso de colorante.

Esta técnica proporciona un buen detalle celular y un buen contraste núcleo/citoplasma (fig. 19). Las extensiones resultantes se pueden conservar por tiempo indefinido.





Figuras 19 y 20. Misma muestra citológica de un mastocitoma teñida con Diff-Quik (19) y Giemsa (20). Obsérvese que algunos gránulos violetas intracitoplasmáticos en los mastocitos no se tiñen con Diff-Quik.

Nuevo azul de metileno

- Es una tinción muy rápida pero no es permanente. Los detalles no son tan claros como en Diff-Quik.
- Tiñe muy bien el ADN y el ARN y puede llevar a confusión dando por malignas células normales.

May-Grünwald-Giemsa

- Sin duda mejora las características nucleares de las células en estudio, pero suele precipitar con facilidad lo que dificulta su utilización en la clínica diaria.
- Se tarda unos 10-15 minutos en teñir una muestra.
- La principal ventaja es que permite visualizar los gránulos de los mastocitos, los linfocitos granulares y los eosinófilos de Galgos (y algunos Golden Retriever). Estos gránulos no se visualizan fácilmente con la tinción Diff-Quik (fig. 20).

Diagnosticar a partir de la citología

Para alcanzar un diagnóstico mediante la interpretación de una citología se utiliza el microscopio con el ocular de 10 aumentos. Se deben usar objetivos de 10 y 100 aumentos (inmersión).

Primero se tiene que evaluar el preparado "a ojo" para obtener una visión general, esto siempre da una idea de dónde puede ser más interesante fijar el objetivo. A continuación, se alinea el condensador (Koehler) y se visualiza la muestra a 100x (10x + 10x). Cuando se identifique una zona "interesante", se aumenta a 1.000x (10x + 100x) para detectar los detalles celulares (figs. 21, 22 y 23).

Por regla general, las muestras citológicas se clasifican en una de estas seis categorías:

- Tejido normal.
- Hiperplasia/displasia (de difícil diagnóstico).
- Inflamación.
- Neoplasia.
- Lesiones quísticas (con contenido líquido).
- Infiltrado celular mixto (generalmente un tumor acompañado de inflamación o hiperplasia por inflamación crónica).

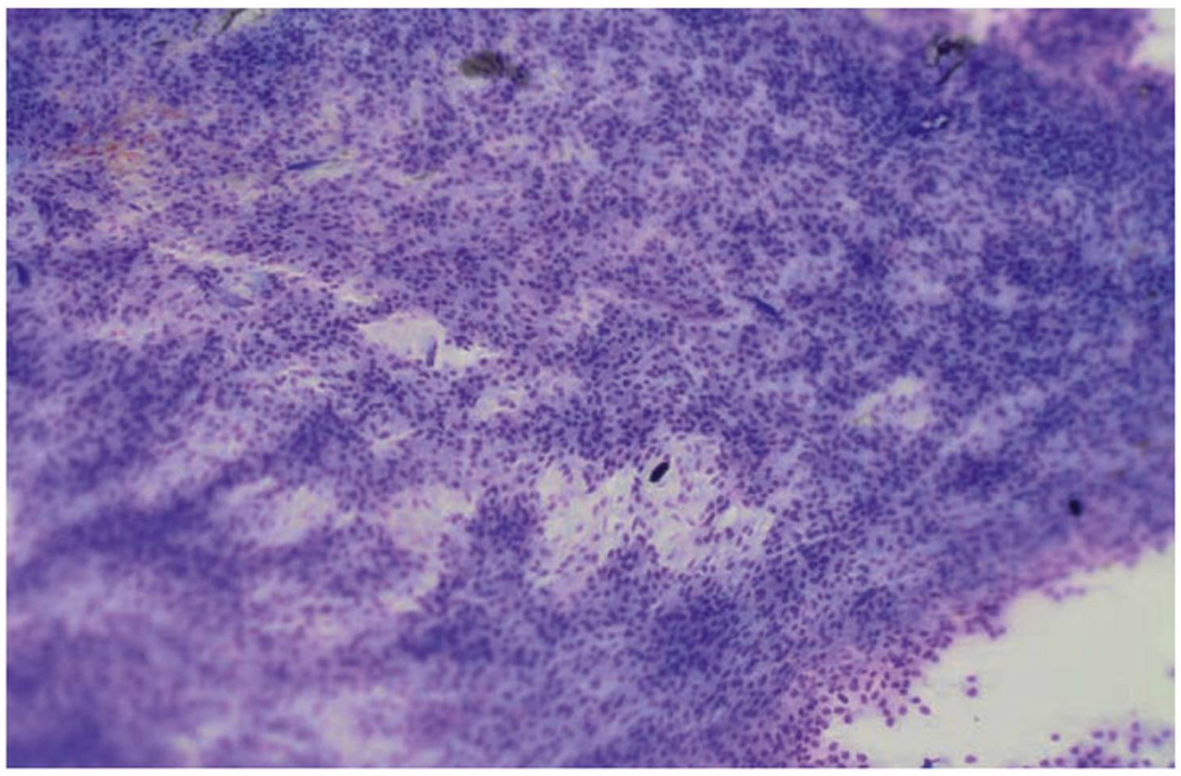


Figura 21. Hemangiopericitoma a 10x.

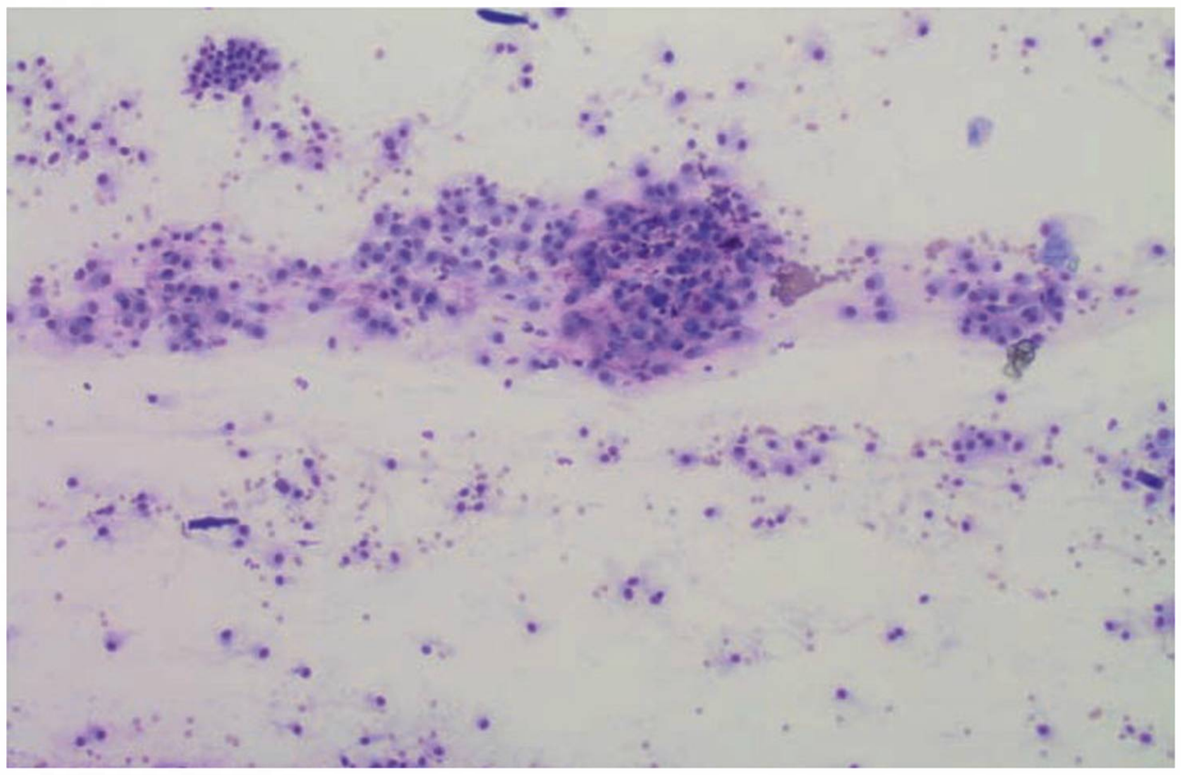


Figura 22. Hemangiopericitoma a 100x.

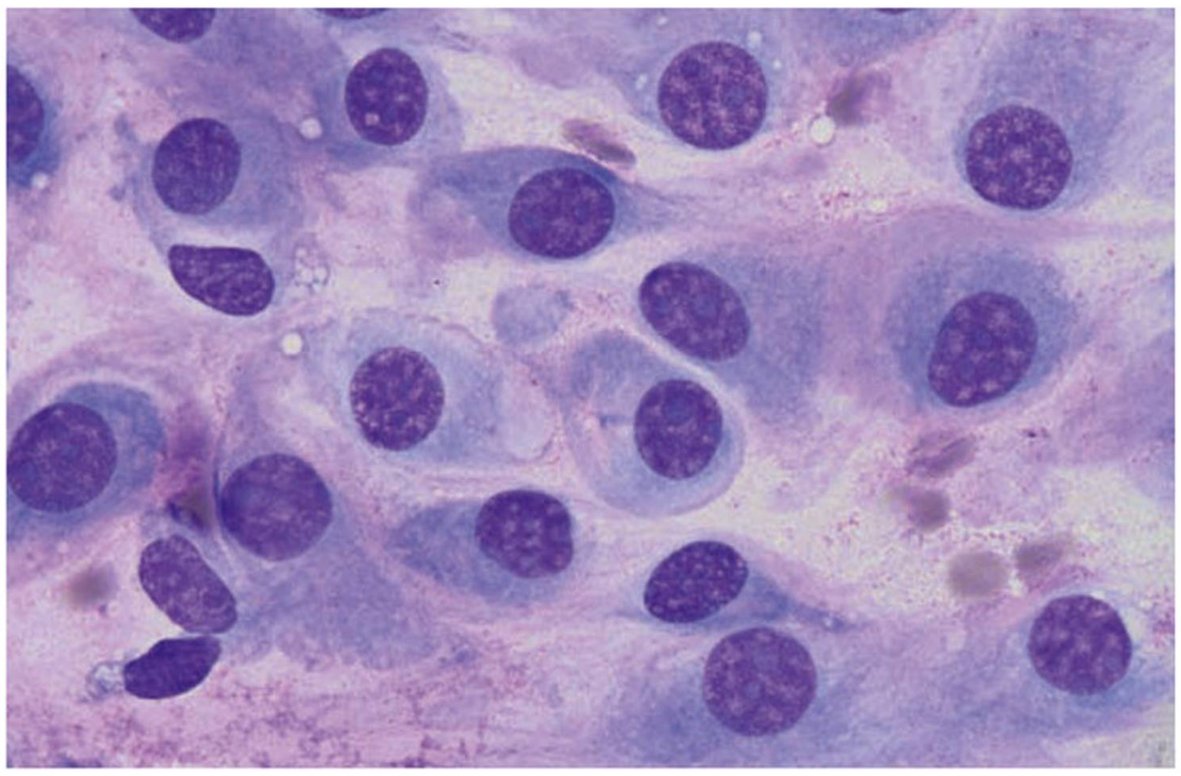


Figura 23. Hemangiopericitoma a 1.000x.

Tejido no neoplásico

Tejido normal

- **Tejido normal epitelial**: las células tienden a permanecer agrupadas, sobre todo en muestras de epitelio glandular o secretor, unidas por desmosomas y formando grupos o monocapas. Si hay células individualizadas son redondas o poligonales y tanto el núcleo como el citoplasma se diferencian fácilmente. Con tinciones Romanowsky se observan núcleos redondos y citoplasmas azules.
- **Tejido normal mesenquimatoso**: este tipo de tejido no suele exfoliar, por lo que es difícil obtener células de estos tejidos (fibroblastos, fibrocitos, condroblastos) a partir de PAAF o raspados debido a la matriz intercelular que les rodea.

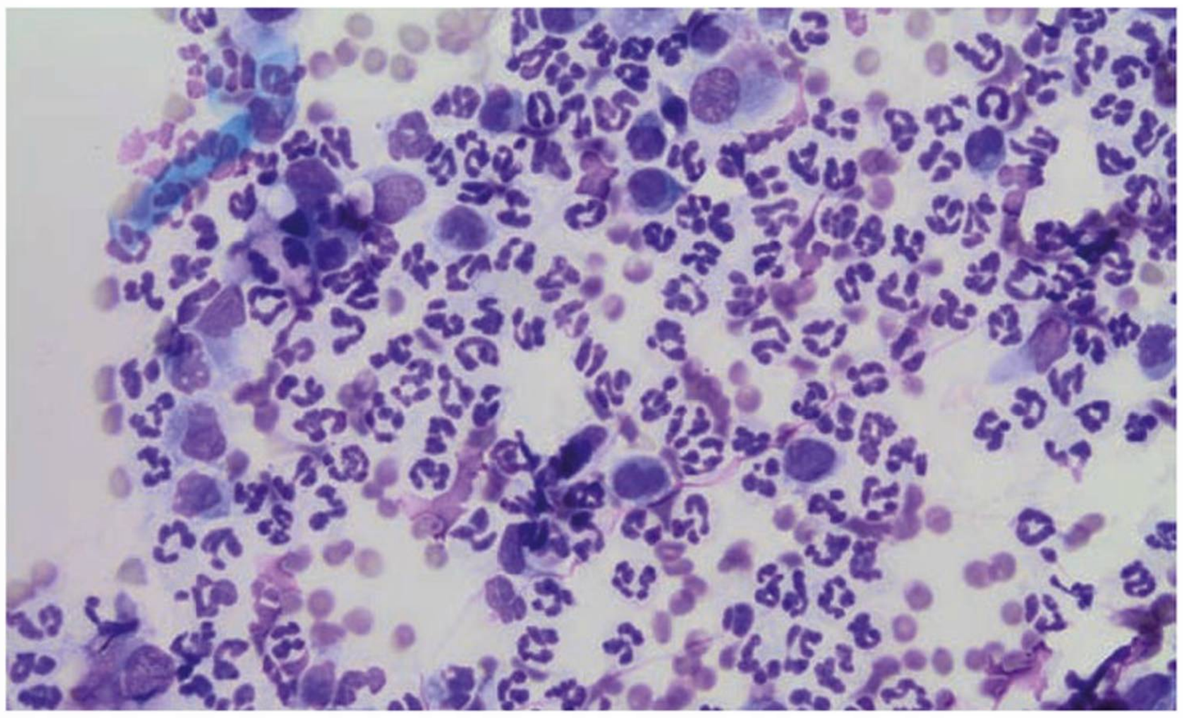


Figura 24. Inflamación piogranulomatosa. 40x. Se observan neutrófilos y macrófagos.

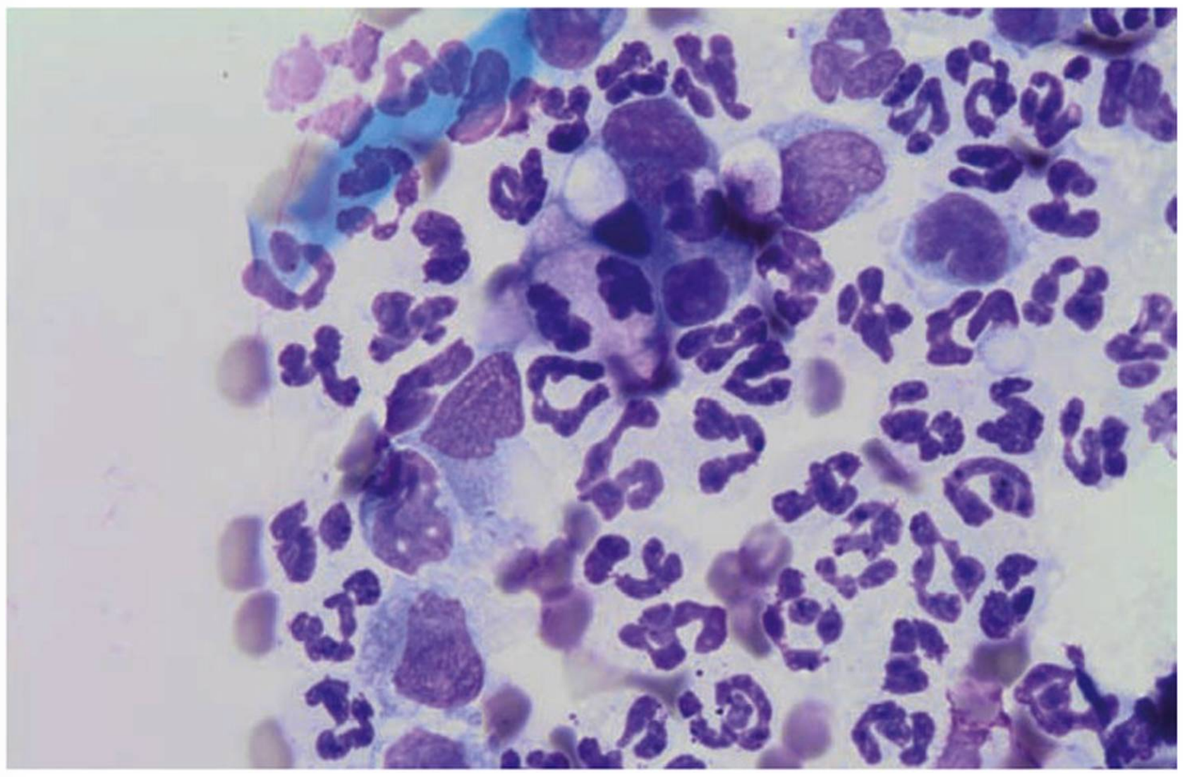


Figura 25. Inflamación piogranulomatosa. 100x (inmersión). Se observan neutrófilos y macrófagos.

Las células suelen presentar forma fusiforme, poligonal u oval, los núcleos presentan las irregularidades propias de una muestra neoplásica y los bordes del citoplasma no se definen con claridad, hecho que dificulta su delimitación. No obstante, estas células suelen aparecer aisladas y no en grupos.

- **Tejido normal hematopoyético**: las células son redondeadas y no tienden a agruparse. Es importante distinguir las células normales en distintas etapas de desarrollo (blastos) que son las predominantes en la médula ósea.

Procesos hiperplásicos

Al detectar un órgano o nódulo linfático aumentado de tamaño se debe tener en cuenta, en el diagnóstico diferencial, la posibilidad de una hiperplasia y no orientarse directamente hacia una neoplasia.

Es difícil diferenciar un tejido hiperplásico ya que pueden tener características de tejido normal o de tejido neoplásico. Hay órganos como la próstata o la vejiga que pueden presentar una hiperplasia tan marcada que haga muy difícil distinguirla de los signos de malignidad.

Procesos inflamatorios

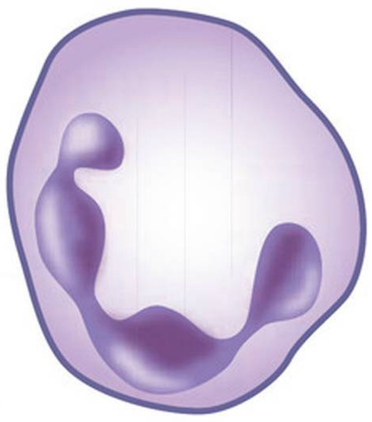
Aunque macroscópicamente los procesos inflamatrios no se diferencien con claridad de las neoplasias, si a nivel citológico se detectan predominantemente células inflamatorias junto a detritos, e incluso en algunos casos el propio agente etiológico de la lesión, se puede orientar el diagnóstico.

Las células inflamatorias predominantes dependerán del agente causal; por ejemplo, los neutrófilos predominan en inflamaciones bacterianas, mientras que los eosinófilos son las células más abundantes en las lesiones alérgicas o parasitarias.

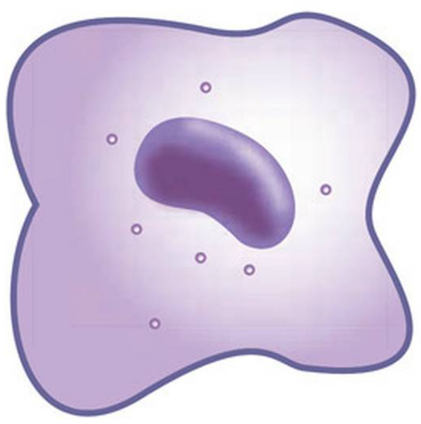
La población celular también depende del tiempo de evolución que lleve el proceso activo, siendo los neutrófilos los predominantes en inflamaciones agudas y los macrófagos en las crónicas (figs. 24 y 25).

Población monomórfica:

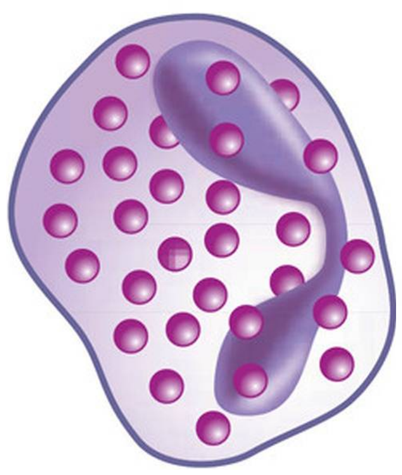
- Neutrófilos (inflamación supurativa)



- Macrófagos (inflamación granulomatosa)

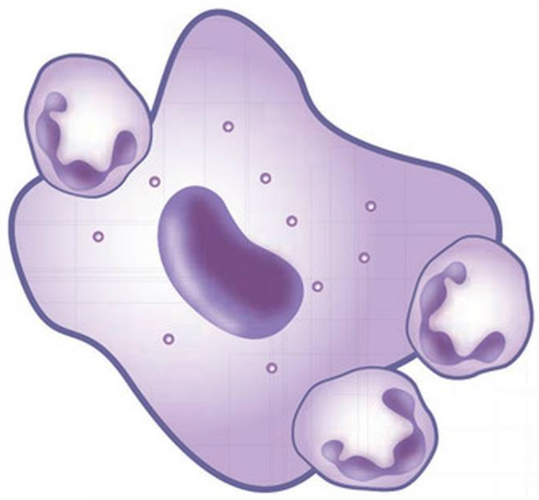


- Eosinófilos (inflamación eosinofílica)



Población pleomórfica:

- Neutrófilos y macrófagos (inflamación piogranulomatosa)



Agentes etiológicos

Ciertos agentes etiológicos son fáciles de identificar en preparados citológicos: *Histoplasma, Blastomyces, Cryptococcus, Coccidioides, Aspergillus/Penicillium, Toxoplasma, Leishmania,* otros agentes rickettsiales, bacterias y *Demodex*.

Tejido neoplásico

Las poblaciones celulares normales, con excepción de las que están sometidas a una rápida replicación como las de la médula ósea, presentan una estructura homogénea con una relación núcleo/citoplasma normal y unos núcleos con cromatina condensada.

Criterios de malignidad

- En las células neoplásicas se pueden distinguir una o más de estas características de malignidad (figs. 26 y 27):
- **Respecto al núcleo:**
- Aumento de la relación núcleo/citoplasma.
- Cromatina fina.
- Presencia de nucléolos.
- Deformación nuclear (compresión de un núcleo por otro vecino).
- Anisocariosis (núcleos de distintos tamaños).
- **Respecto a la célula:**
- Pleomorfismo (células en diferentes estadios de desarrollo).
- Anisocitosis (células de distintos tamaños).
- Heterotopia (presencia de un tipo celular donde no se encuentra habitualmente).
- Vacuolización y actividad fagocítica (inicialmente en los tumores epiteliales malignos).
- Presencia de células gigantes.

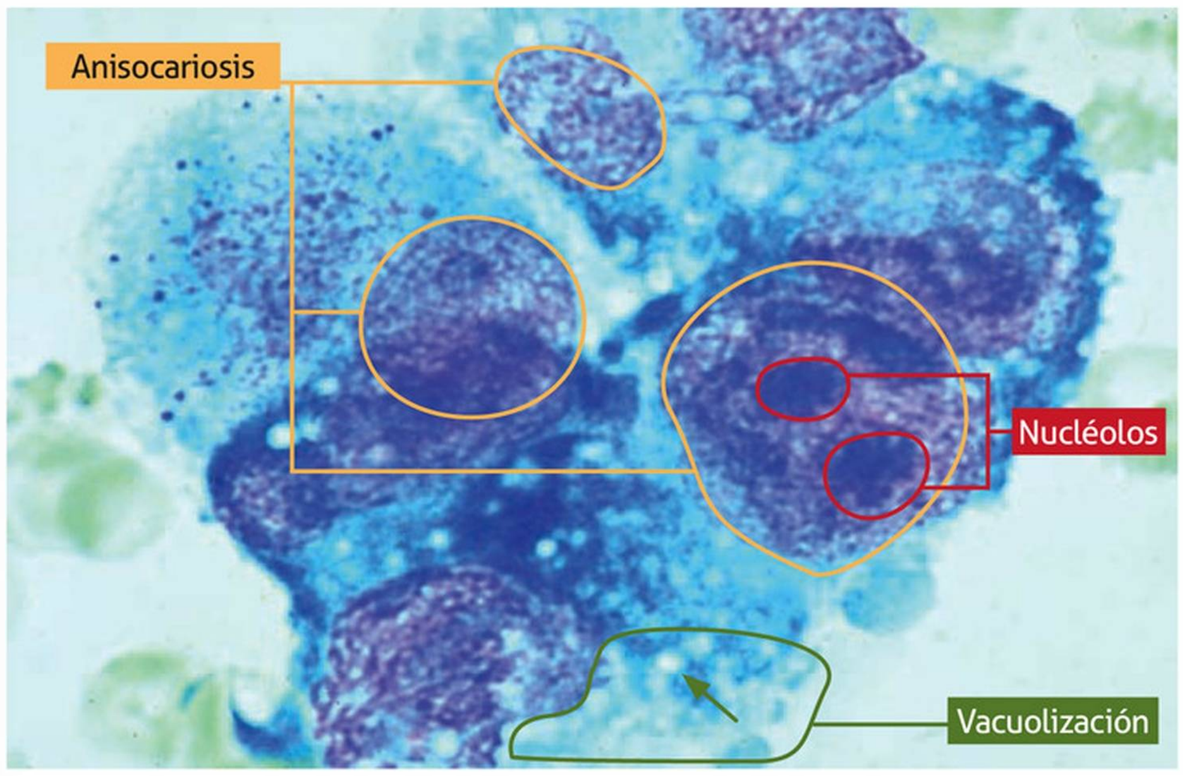


Figura 26. Criterios de malignidad.

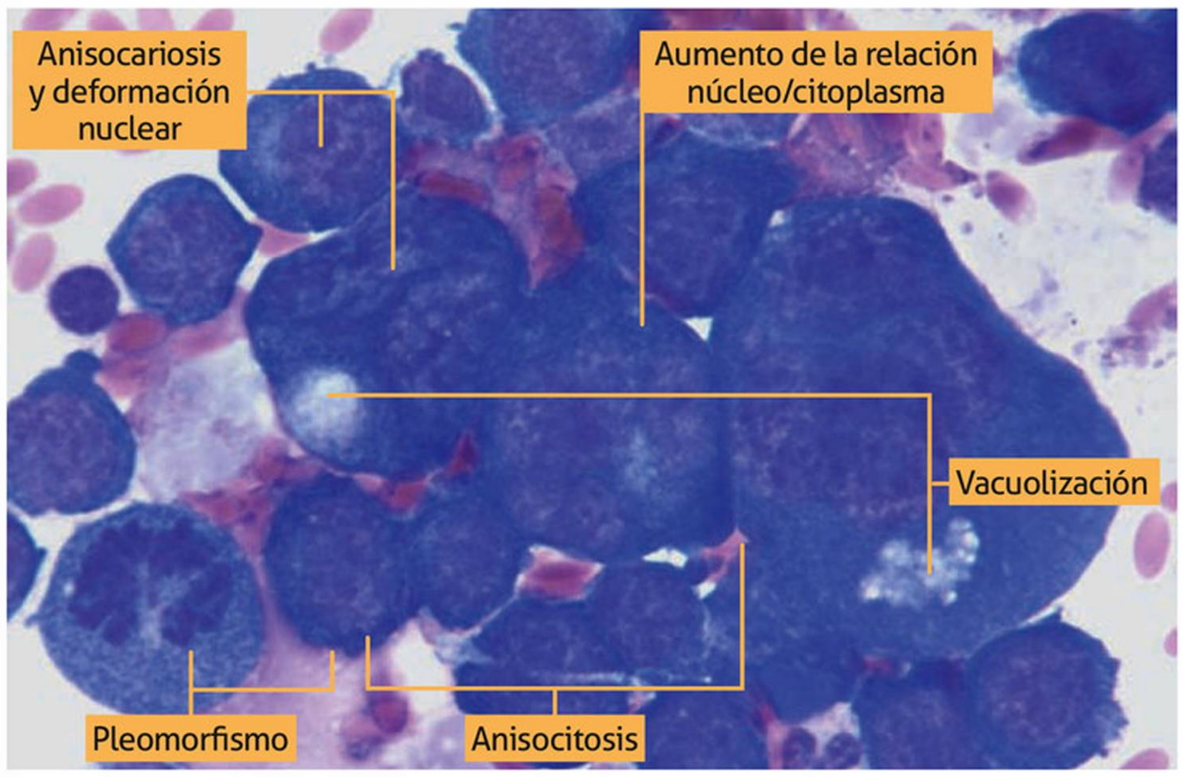


Figura 27. Criterios de malignidad. Muestra procedente de una alpaca.

Además de las características de malignidad celular y nuclear, las células neoplásicas habitualmente difieren morfológicamente de la población progenitora.

Las células neoplásicas también se pueden clasificar, dependiendo de sus características y del tejido origen, en carcinomas (epiteliales), sarcomas (mesenquimatosos) o de células redondas.

Carcinomas

La mayoría de los carcinomas contienen células redondas o poligonales que forman grupos (interacción célula a célula). Tienen un citoplasma azul oscuro y los núcleos son grandes con cromatina fina y nucléolos evidentes (fig. 28).

En la mayoría de los adenocarcinomas existen vacuolas evidentes. En los carcinomas de células escamosas, las células aparecen individualizadas y a veces con leucocitos fagocitados.

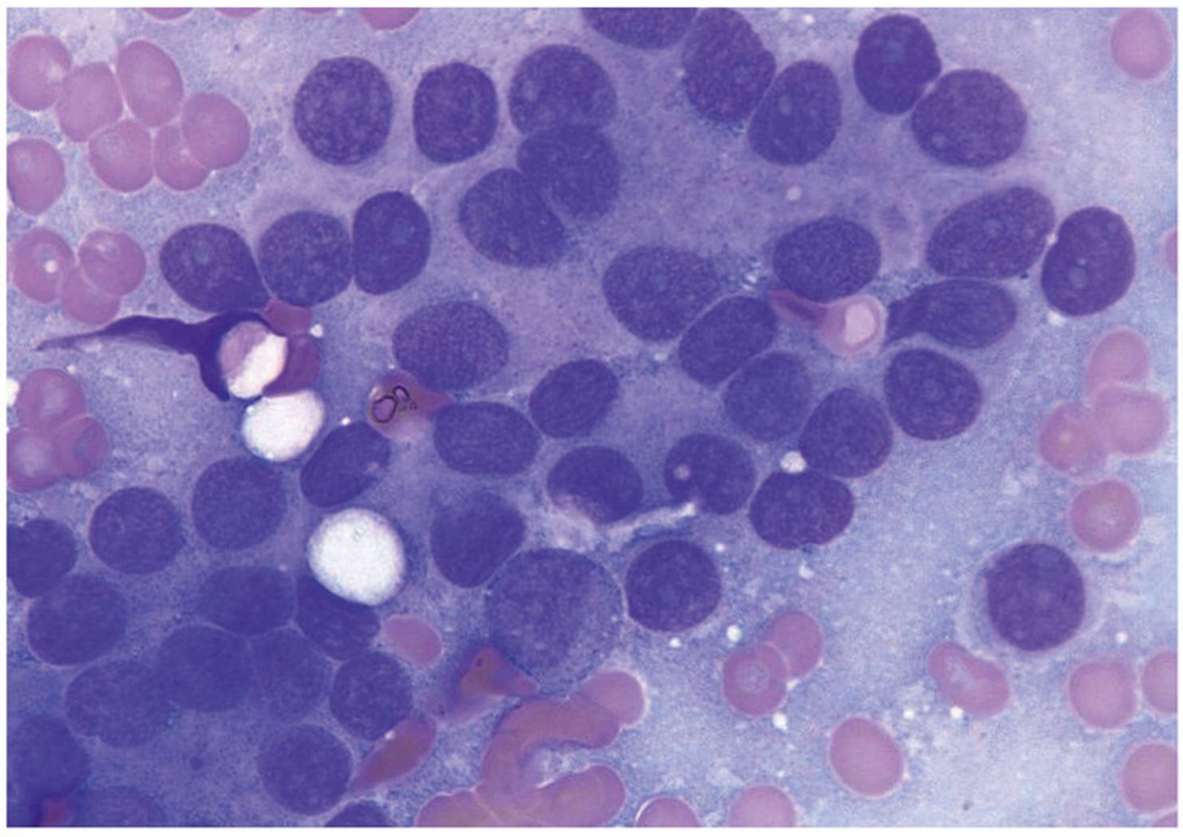


Figura 28. Carcinoma de glándulas apocrinas en un perro. Población celular monomorfa sin límites definidos entre células.

Sarcomas

Una característica típica de los sarcomas es la presencia, en el frotis citológico, de células fusiformes o poligonales que no se asocian con las células vecinas.

Las células fusiformes suelen presentarse individualizadas, aunque en las improntas pueden aparecer agrupaciones, tienen un citoplasma de color rojizo a azulado y núcleos irregulares. Muchas de estas células tienen proyecciones del citoplasma que se asemejan a velos o colas, y los núcleos sobresalen del citoplasma. Los sarcomas en la especie felina tienden a presentar células multinucleadas (fig. 29).

Las células de los hemangiosarcomas son característicamente fusiformes y con un citoplasma vacuolizado de color azul grisáceo (fig. 30). En cambio, los sarcomas de tipo osteoide o condroide pueden presentar matriz intercelular y células redondas u ovoides. Además, las células de los osteosarcomas pueden presentar gránulos rosados y diversos tamaños.

Es importante recordar que en un porcentaje variable de sarcomas las células no exfolian bien, por lo tanto una punción puede dar resultados negativos. En esos casos conviene realizar una biopsia quirúrgica.

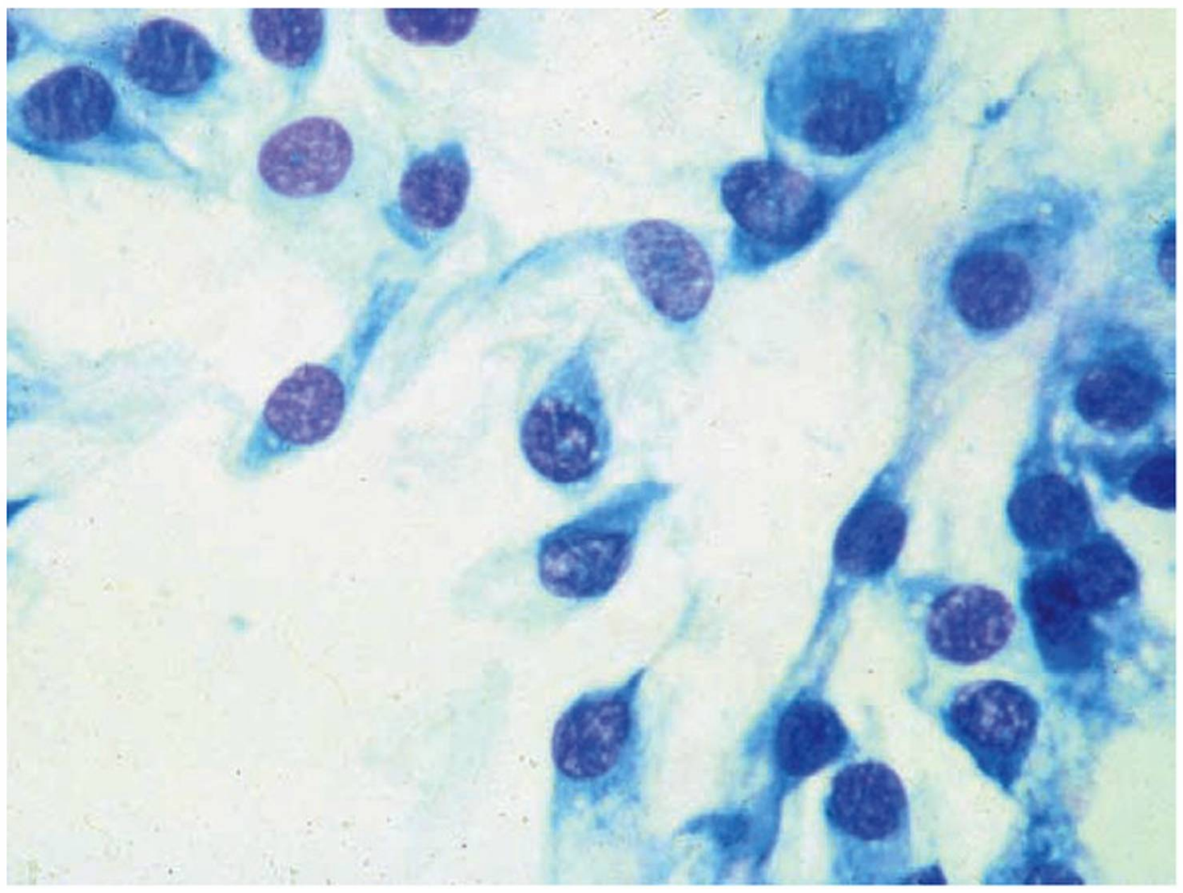


Figura 29. Fibrosarcoma posvacunal en un gato.

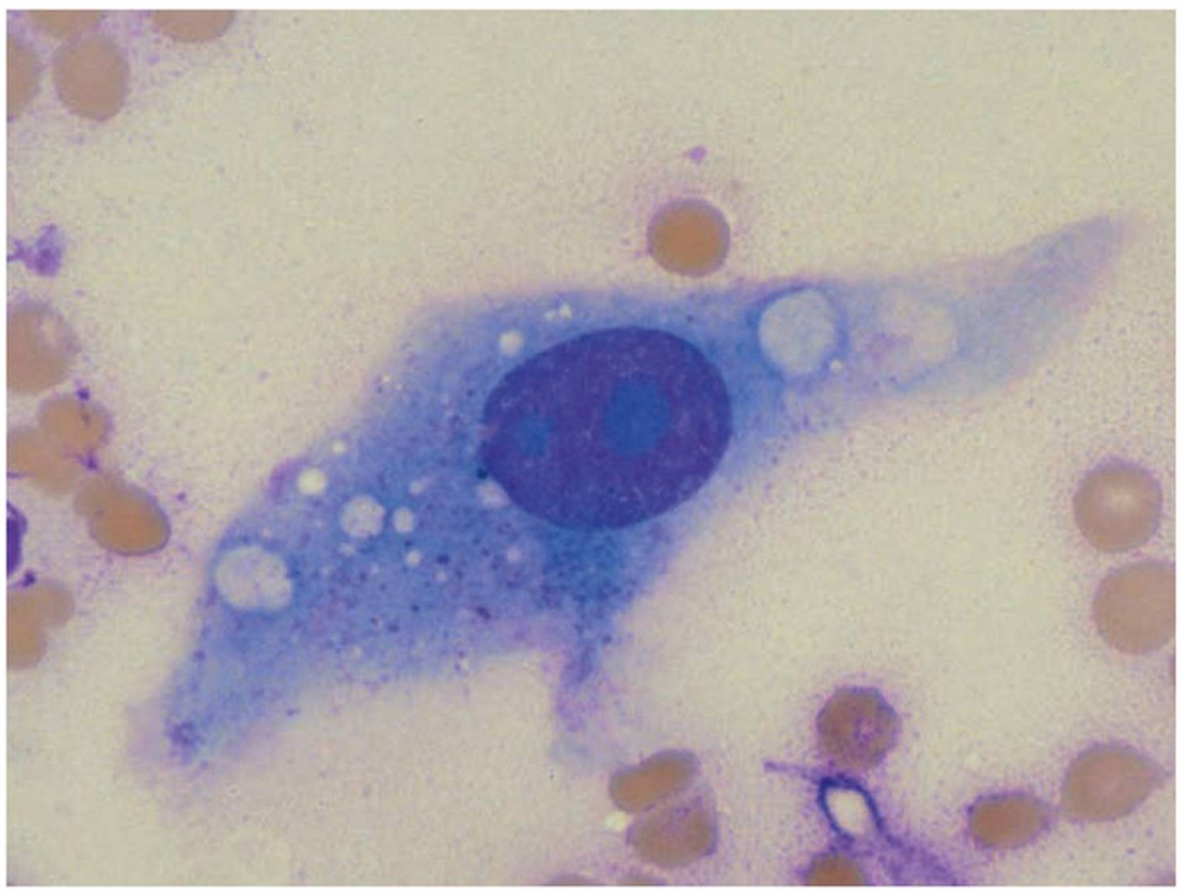


Figura 30. Célula grande (30 µm) de un hemangiosarcoma en un perro.

Tumores de células redondas

Los tumores formados por una población monomórfica de células redondas individuales se denominan tumores de células redondas. Bajo esta denominación se incluyen los linfomas, tumores venéreos transmisibles, histiocitomas, mastocitomas, tumores de células plasmáticas y melanomas malignos (figs. 31-37).

A continuación se describen las características citológicas de cada uno de estos tumores:

- En los melanomas, mastocitomas y linfomas de linfocitos granulares (LGL), las células contienen gránulos, así como en los tumores neuroendocrinos. En las tinciones hematológicas los gránulos de los mastocitos son púrpuras o morados. En los linfomas de gránulos grandes son rojos, mientras que en los melanomas son negros, verdes o amarillos.
- Los linfomas, histiocitomas, tumores de células plasmáticas y tumores venéreos transmisibles carecen de gránulos citoplasmáticos.
- Las vacuolas citoplasmáticas son comunes en los tumores venéreos transmisibles y en los histiocitomas.
- Las células de los histiocitomas presentan un patrón de cromatina fino y no granulado y una mayor proporción de citoplasma con vacuolas. Muchas veces en estos tumores también aparecen células inflamatorias.
- Los linfomas de células grandes presentan una población monomórfica de células individuales redondeadas indiferenciadas con grandes núcleos, patrón de cromatina gruesa y uno o dos nucléolos. En ocasiones también pueden presentar vacuolas.
- Los linfomas pequeños o intermedios son difíciles de reconocer por su semejanza con la población normal.
- Los mastocitomas se distinguen porque en el citoplasma de los mastocitos presentan gránulos morados que pueden llegar a ocultar el núcleo. En estos tumores también pueden observarse eosinófilos. El problema en el reconocimiento de los mastocitomas es que, en los tumores menos diferenciados, con tinciones Diff-Quik pueden no detectarse los gránulos.

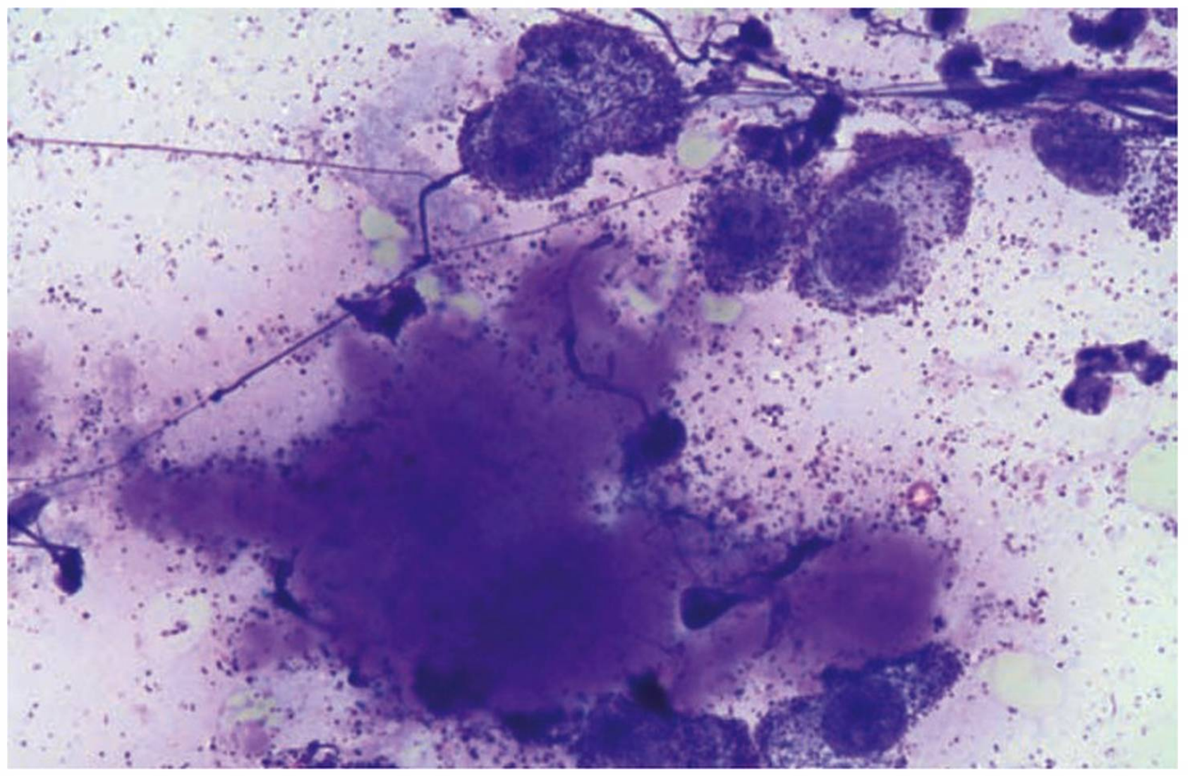


Figura 31. Mastocitoma con hialinización de colágeno.

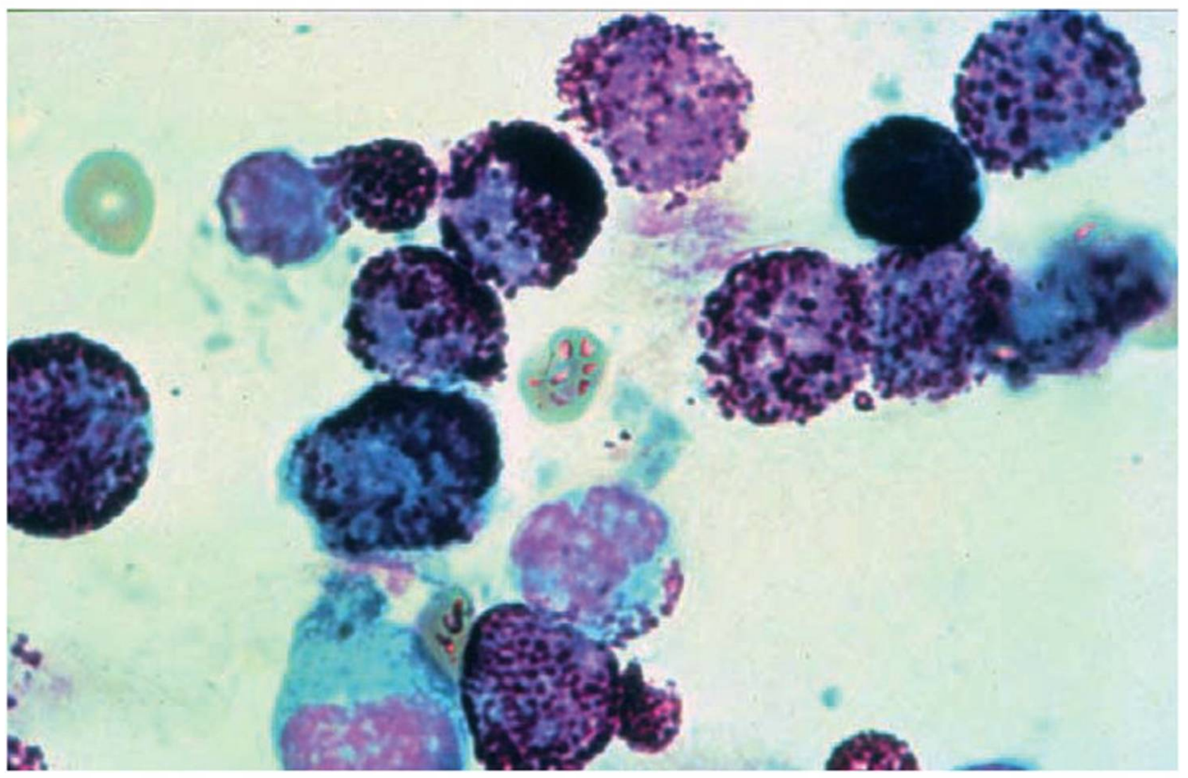


Figura 32. Mastocitosis sistémica. Población celular obtenida por PAAF de un gato con esplenomegalia y anemia.

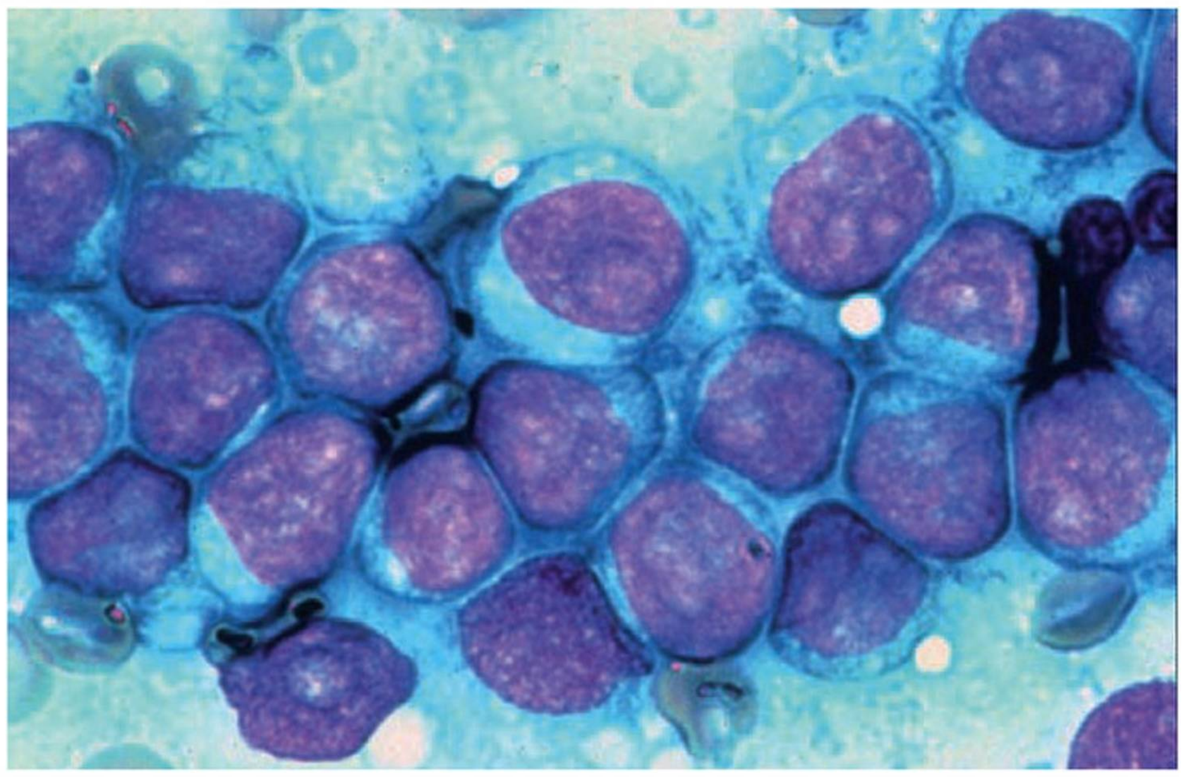


Figura 33. Linfoma de linfocitos grandes. Muestra de PAAF de un ganglio mesentérico en un perro con diarrea.

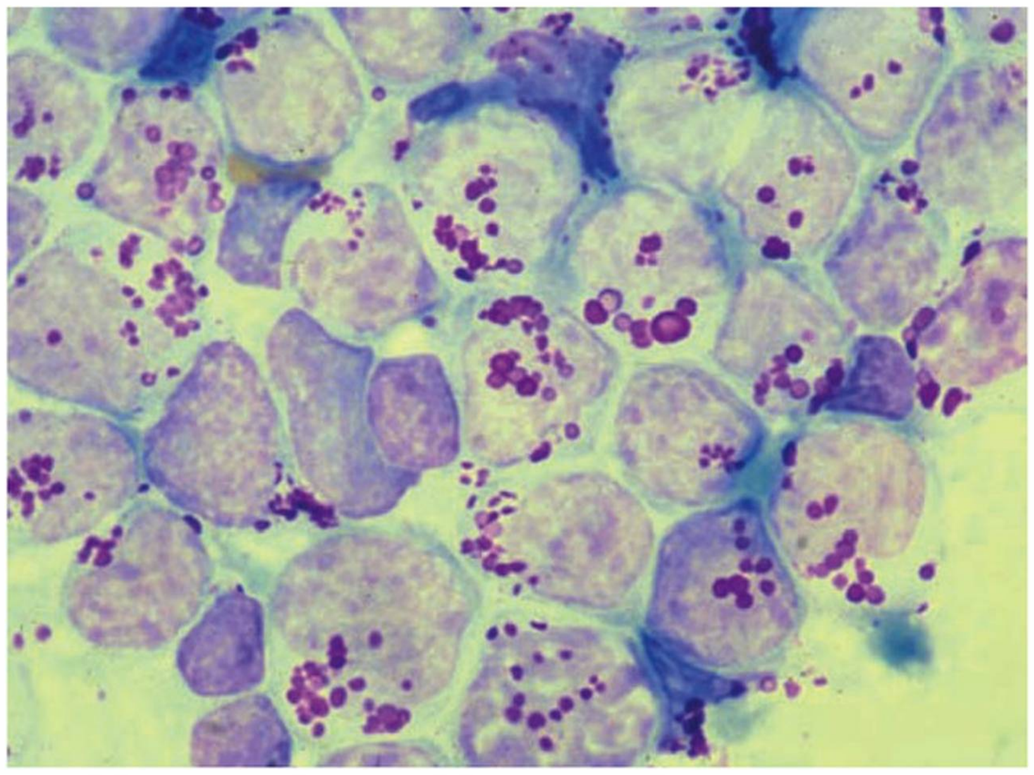


Figura 34. linfoma de linfocitos granulares grandes. Muestra de PAAF de un ganglio mesentérico en un gato con diarrea.

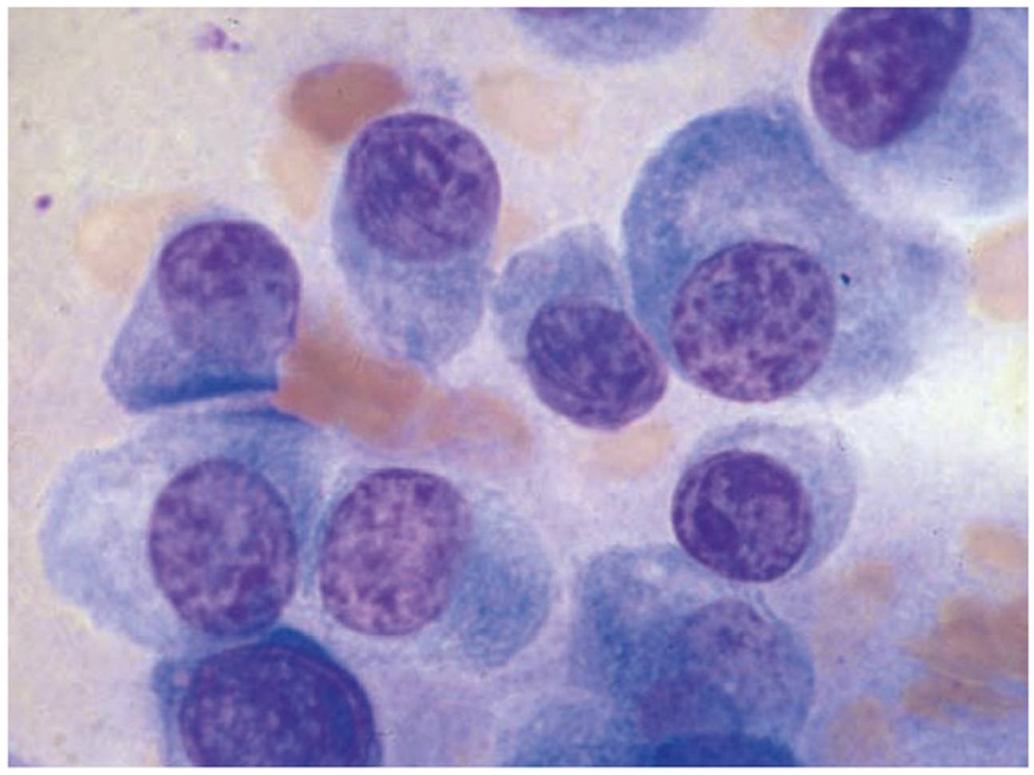


Figura 35. Plasmocitoma o tumor de células plasmáticas. Muestra de PAAF de masa dermoepidérmica en un Terranova de 5 años.

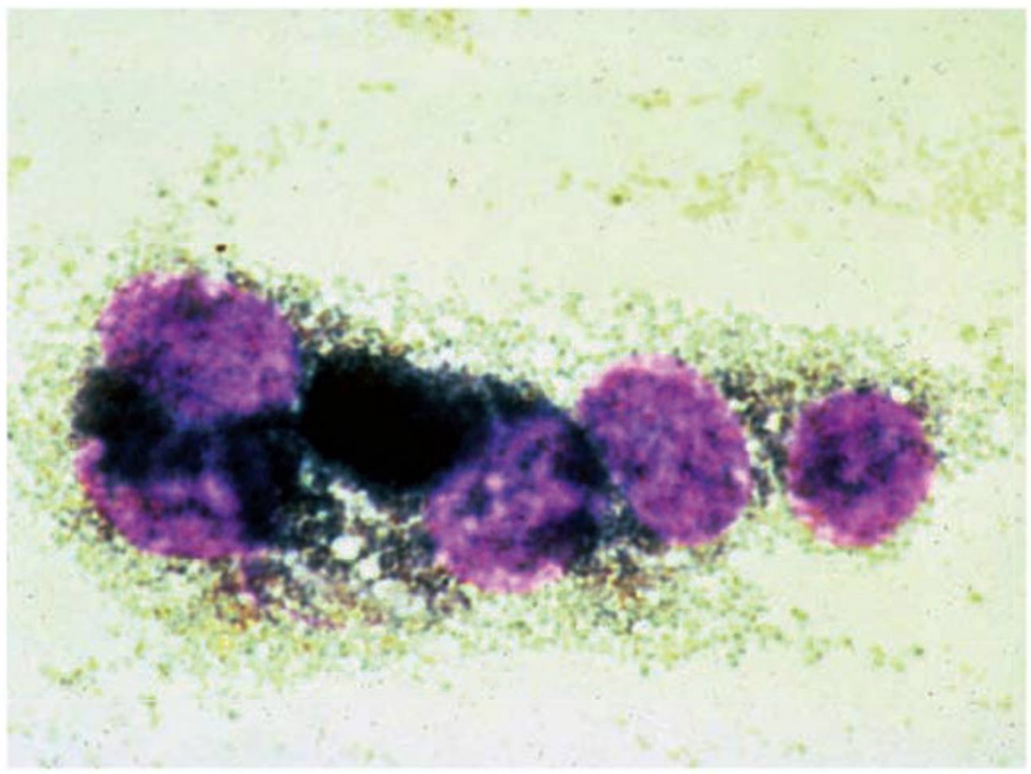


Figura 36. Melanoma. Muestra de PAAF de una masa oral en un Schnauzer de 12 años.

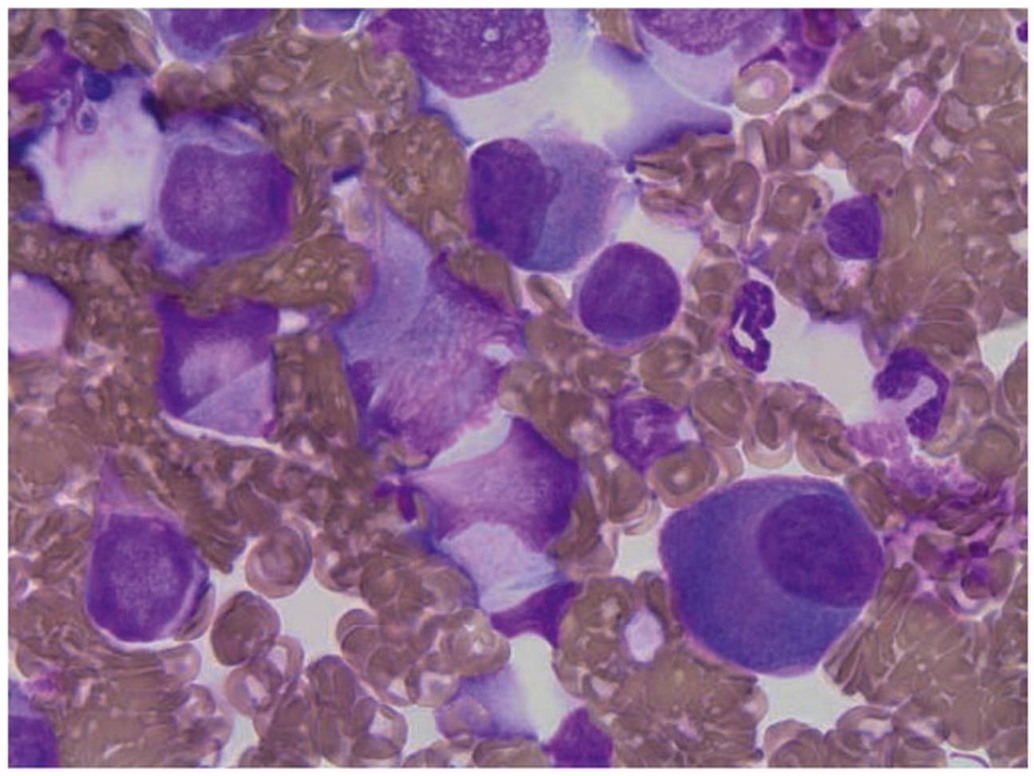


Figura 37. Osteosarcoma.

Evaluación de los nódulos linfáticos

En la muestra citológica de un nódulo normal suelen observarse linfocitos pequeños con una proporción del 75 al 90%, el resto de las células de la muestra son linfoblastos, macrófagos, células plasmáticas, etc. Los linfocitos presentan de 1 a 1,5 veces el diámetro de un eritrocito y un patrón de cromatina denso sin nucléolos.

La citología de una linfadenopatía reactiva o hiperplasica presenta linfocitos pequeños, medianos y grandes, linfoblastos, células plasmáticas y macrófagos. Estas linfadenopatías ocurren cuando los tejidos linfoides reaccionan ante un estímulo antigénico. La presencia de células en diferentes estadios de desarrollo indica una respuesta antigénica a múltiples antígenos.

Los nódulos linfáticos felinos suelen carecer de células plasmáticas pero presentan numerosos blastos, lo que puede confundir a la hora de diferenciarlos de un linfoma.

La linfadenitis (nódulos linfáticos reactivos) presenta un aspecto citológico semejante a una linfadenopatía reactiva. Estos nódulos presentan abundantes células inflamatorias y cambios degenerativos en la mayoría de las líneas celulares. A veces también se pueden detectar los agentes etiológicos desencadenantes del proceso.

Los nódulos linfáticos pueden presentar distintos patrones según su respuesta a diferentes estímulos:

- Nódulo linfático normal.
- Linfadenopatía reactiva o hiperplásica.
- Linfadenitis.
- Neoplasia.

Las neoplasias de los nódulos linfáticos pueden ser primarias (linfomas) o secundarias, en este caso las céludas neoplásicas metastásicas alcanzan el nódulo linfático por vía hemática o linfática.

Las citologías de las lesiones metastásicas son patrones reactivos con presencia de células neoplásicas. En las invasiones metastásicas más avanzadas las células neoplásicas pueden suponer prácticamente la totalidad de las células presentes.

En el caso de linfomas primarios se detectan poblaciones homogéneas de células linfoides grandes e inmaduras con cocientes núcleo/citoplasma bajos, cromatina gruesa y nucléolos.

Biopsia

Las biopsias aportan muestras de tejido para el análisis histopatológico y, generalmente, conducen a un diagnóstico definitivo.

Si una muestra citológica no ofrece la respuesta definitiva en cuanto al diagnóstico de una masa o tumor, es necesario hacer una biopsia. Es importante realizar una biopsia porque un alto porcentaje de neoplasias malignas no se tratan con cirugía, sino con radioterapia o quimioterapia, por lo que no se podrá comprobar mediante su exéresis y posterior análisis histopatológico. Además, en muchos casos en los que el tumor requiere tratamiento quirúrgico, conocer el tipo de neoplasia antes de la cirugía ayuda a planificar el procedimiento quirúrgico y médico, y habitualmente proporciona un mejor pronóstico para el paciente.

Técnicas de biopsia

Biopsia de incisión (incisional) y biopsia de escisión (escisional)

En la biopsia de incisión el clínico obtiene una porción de la masa, mientras que en la escisional se envía la masa entera al laboratorio (figs. 38 y 39).

La mayoría de las biopsias de incisión se realizan con anestesia local (con o sin tranquilizantes o analgésicos). Se utilizan agujas de biopsia tipo Vim-Silverman (fig. 40), un bisturí o un sacabocados de piel (fig. 41).

¿Qué técnica elegir?

Existen unos cuantos principios básicos a seguir a la hora de elegir la técnica adecuada, pero en general el clínico tiene que usar el sentido común según el caso en cuestión.

Por ejemplo, si un perro tiene una masa dérmica superficial de 4 mm de diámetro, lo más lógico es hacer una biopsia de escisión ya que para obtener sólo una porción de la masa se requiere mayor esfuerzo que para extirpar todo el tumor.

Por otro lado, en un gato con una masa subcutánea de 6 cm de diámetro en la pared torácica es importante planear la cirugía de antemano, ya que si el tumor es un sarcoma de tejidos blandos se va a requerir una extirpación muy agresiva (incluyendo resección costal y uso de malla de dacrón). En este caso, está indicada una biopsia de incisión antes de realizar cualquier operación definitiva.

Envío de muestras al patólogo

La muestra se debe fijar con formol 10%, usando una proporción de 1:10 (tejido:formol).

Se recomienda enviar la mayor cantidad de información clínica posible de la muestra y del paciente: especie, raza, edad, localización, velocidad de crecimiento, infiltración, presencia de metástasis, etc. De esa manera el informe de respuesta sobre la muestra enviada podrá ser mucho más preciso.

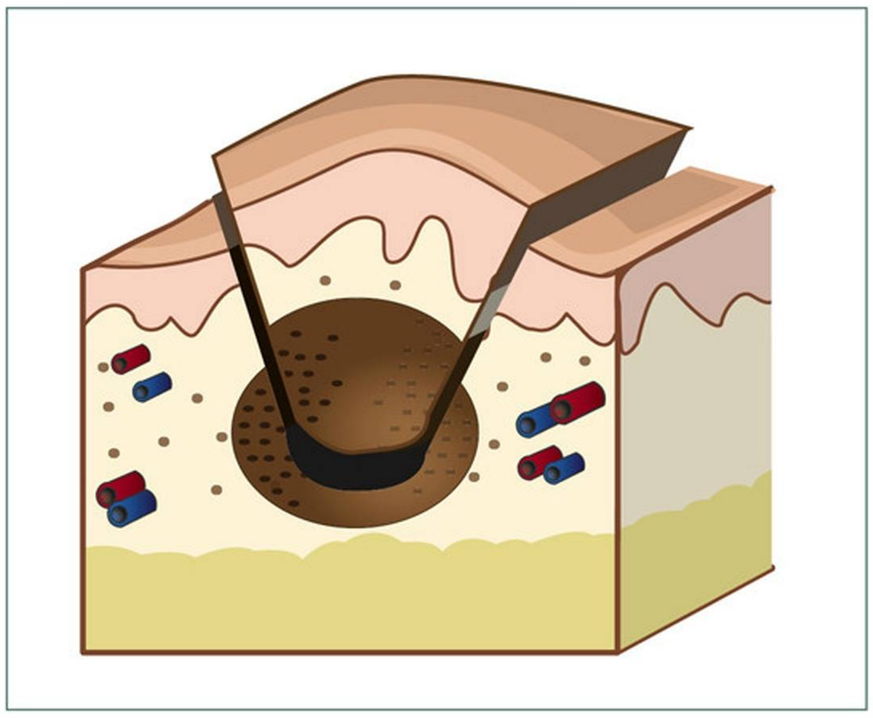


Figura 38. Biopsia incisional.

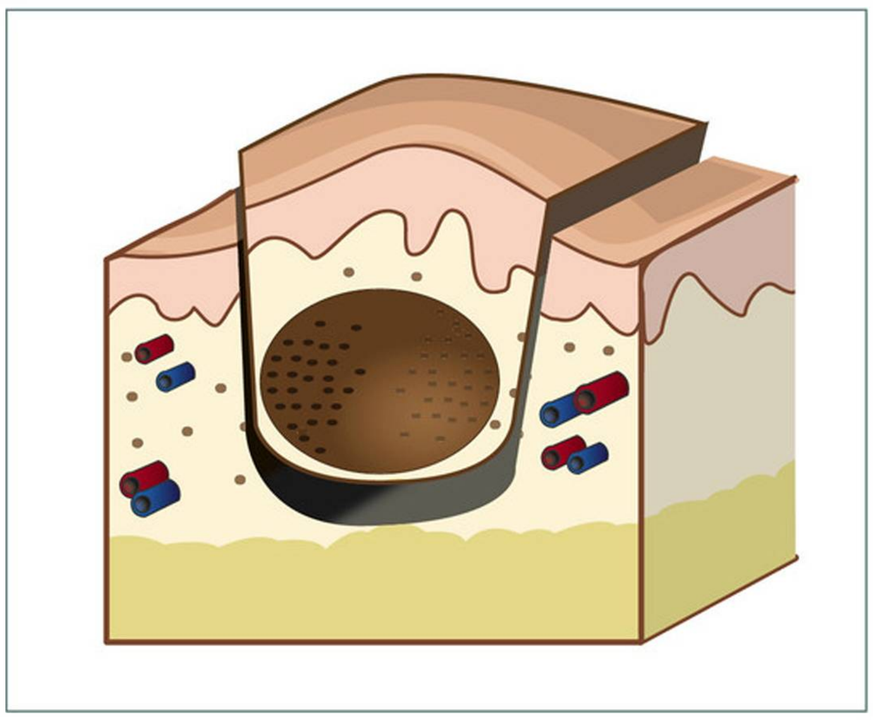


Figura 39. Biopsia escisional.



Figura 40. Aguja de biopsia tipo Vim-Silverman.



Figura 41. Sacabocados.

2 TRATAMIENTO
del paciente oncológico

TRATAMIENTO DEL PACIENTE ONCOLÓGICO

Factores que influyen en el tratamiento

Plantear un tratamiento en oncología es una labor compleja debido a las numerosas y diferentes presentaciones de las neoplasias, estado de los pacientes, consideraciones del propietario y alternativas disponibles.

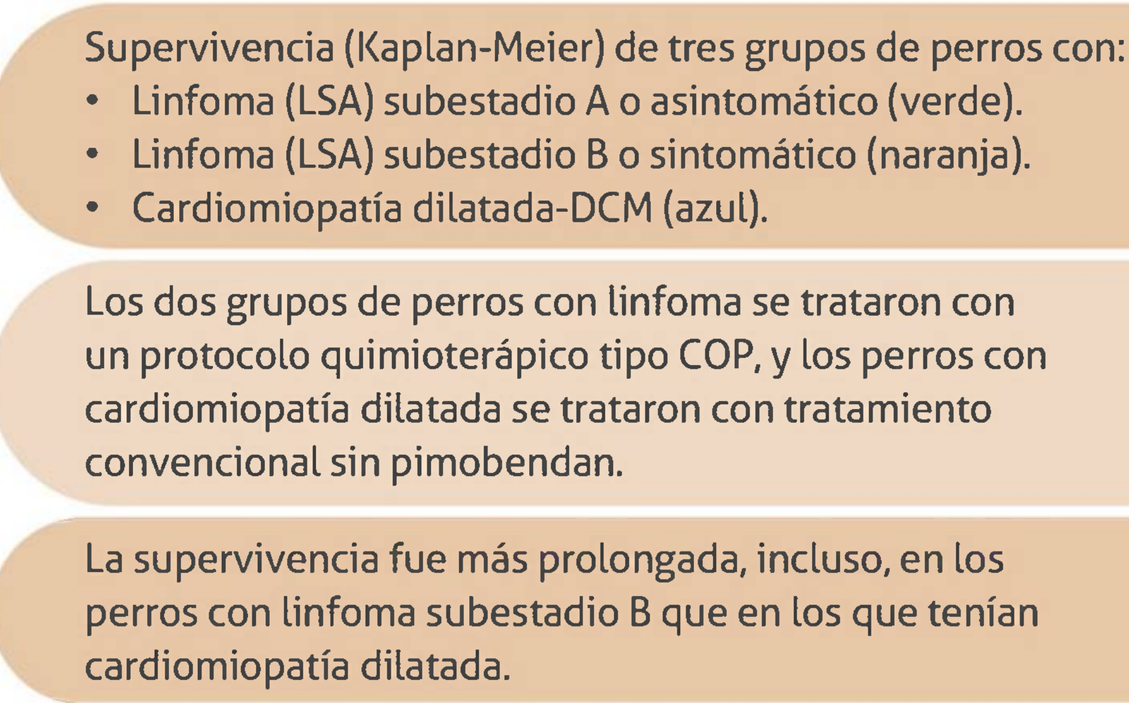
A grandes rasgos, y como primera aproximación, se pueden definir las ventajas y desventajas principales de los tratamientos:

- **Ventajas:** las neoplasias malignas son unas de las pocas enfermedades crónicas potencialmente reversibles, en contraste con las cardiopatías (gráfica 1), las insuficiencias renales, la osteoartritis o la mayoría de los problemas endocrinos. Además, el tratamiento, contrariamente a la idea que se tiene, permite proporcionar al paciente una buena calidad de vida.
- **Desventajas:** las palabras cáncer y quimioterapia causan aprensión, ansiedad y se asocian a muerte o toxicidad, sobre todo por las reacciones adversas que puede producir la quimioterapia en la especie humana. La mayoría de los propietarios conocen a una o más personas con cáncer que han sido tratadas, pero rara vez conocen a un perro o gato con cáncer que ha sido tratado.

De ser posible, se debe hacer un esfuerzo para eliminar todas las células neoplásicas en el paciente (obtener una cura) tras realizar el diagnóstico. Esto significa actuar inmediatamente, en lugar de "esperar y ver qué ocurre". De no ser posible, el tratamiento paliativo es perfectamente aceptable.

Las neoplasias malignas no remiten espontáneamente. Por lo tanto, demorar el tratamiento en un paciente con una neoplasia maligna o sospecha de la misma, al menos teóricamente, aumenta la probabilidad de que el tumor se disemine localmente o desarrolle metástasis, lo que disminuye la probabilidad de curación.

Gráfica. 1 Comparativa de supervivencia de pacientes con linfoma y cardiomiopatía dilatada.



Supervivencia (Kaplan-Meier) de tres grupos de perros con:
- Linfoma (LSA) subestadio A o asintomático (verde).
- Linfoma (LSA) subestadio B o sintomático (naranja).
- Cardiomiopatía dilatada-DCM (azul).

Los dos grupos de perros con linfoma se trataron con un protocolo quimioterápico tipo COP, y los perros con cardiomiopatía dilatada se trataron con tratamiento convencional sin pimobendan.

La supervivencia fue más prolongada, incluso, en los perros con linfoma subestadio B que en los que tenían cardiomiopatía dilatada.

Los tratamientos se pueden clasificar como curativos o paliativos. La cirugía y la radioterapia son tratamientos potencialmente curativos; mientras que la quimioterapia es considerada paliativa a pesar de que se cura un porcentaje variable de pacientes.

- **Tratamientos curativos:** la mayoría de los pacientes con neoplasias locales (sin metástasis) y algunos pacientes con neoplasias regionales pueden curarse administrando el tratamiento apropiado (cirugía agresiva, radioterapia, o combinaciones de ambos). Ejemplos de estas neoplasias incluyen, entre otros, fibrosarcomas en perros y gatos, hemangiopericitomas en perros y carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello en gatos.
- **Tratamientos paliativos:** si un paciente tiene una neoplasia diseminada (linfoma) o un tumor metastásico (osteosarcoma, hemangiosarcoma), la probabilidad de lograr una cura es extremadamente baja (< 10%). Sin embargo, en la mayoría de estos pacientes los tratamientos paliativos consiguen remisiones prolongadas (12 a 18 meses en perros con linfoma u osteosarcoma tratados con quimioterapia o amputación y quimioterapia, respectivamente). Ciertas neoplasias, como los tumores venéreos trasmisibles, habitualmente se curan con quimioterapia (vincristina). Además de conseguir remisiones prolongadas, estos tratamientos buscan proporcionar al paciente una buena calidad de vida con baja toxicidad, un coste reducido y sin hospitalización.

En los últimos 2-3 años, la quimioterapia metronómica nos ha permitido paliar el cáncer en pacientes con enfermedad avanzada, manteniendo una excelente calidad de vida.

Para decidir qué tratamiento es el más adecuado se han de considerar tres factores decisivos:

Factores relacionados con el paciente

Independientemente de las indicaciones terapéuticas teóricas que requiera una neoplasia es imprescindible tener en cuenta el estado y características del paciente (problemas de salud, facilidad para coger vías venosas, carácter del animal, etc.).

Los factores más importantes a considerar en el paciente son su actividad y salud general, y por esta razón existen escalas para evaluar su grado de actividad como la que se muestra a continuación.

Escala de rendimiento de Karnofsky modificada para perros y gatos.

Escala	Grado de actividad
0	**Normal**: totalmente activo. Actividad similar a la que tenía antes de enfermar.
1	**Restringido**: actividad más restringida que la que tenía antes de enfermar, pero con capacidad aceptable para desenvolverse por sí mismo.
2	**Actividad comprometida**: severamente restringida. Se mueve únicamente para comer, defecar y orinar en zonas establecidas.
3	**Incapacitado**: completamente incapacitado. Debe ser alimentado a la fuerza; incapaz de contener la orina y la defecación hasta llegar a zonas establecidas.
4	**Muerte**.

Por ejemplo, un gato o perro con actividad notablemente disminuida y signos sistémicos graves, es decir, estado general malo, no es un buen candidato para tratar con quimioterapia agresiva o para aplicar las anestesias requeridas para administrarle radioterapia.

Factores relacionados con el propietario

La relación afectiva propietario-paciente muchas veces es determinante a la hora de elegir un tratamiento. Hay que tener en cuenta que la familia está preocupada y los conceptos cáncer y quimioterapia tienen connotaciones muy negativas. Para evitar un rechazo absoluto a las alternativas disponibles es conveniente transmitir las malas noticias a los propietarios gradualmente y darles tiempo para asimilar y tomar decisiones.

Los dueños de las mascotas deben ser tratados como miembros del equipo médico, es decir, se les debe asignar tareas para realizar en casa: medir la

progresión del tamaño del tumor, controlar la temperatura, valorar el estado de actividad, etc. Normalmente estas actividades les implican en el tratamiento y mejoran la cooperación con el clínico.

El veterinario ha de estar en todo momento dispuesto a resolver las dudas de los propietarios y ofrecer ayuda en los momentos difíciles.

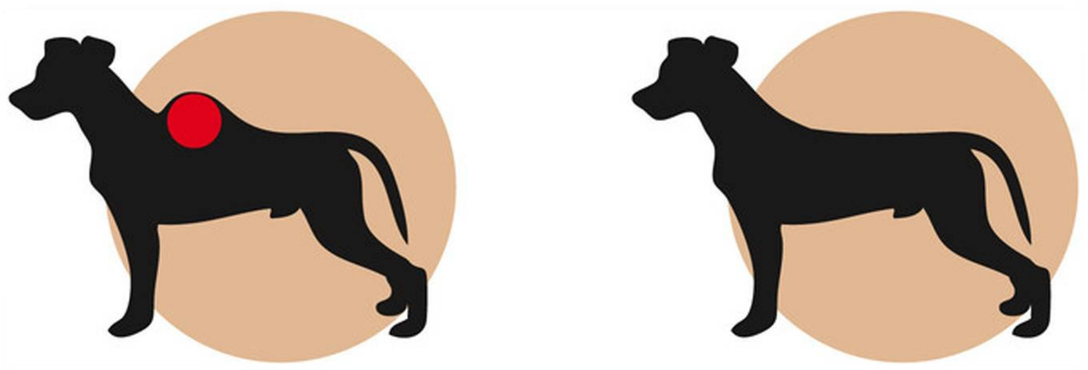
Por otra parte, se deben plantear todas las opciones a los propietarios, incluida la eutanasia inmediata en el caso del fracaso del tratamiento propuesto. También se deben definir las expectativas y el concepto de toxicidad "tolerable" lo que significa que la mascota puede tolerar cierto grado de toxicidad y conseguir una mejora en su calidad de vida y pronóstico. No hay que olvidar que el factor económico también es muy importante, aunque conviene plantear todas las opciones junto a su posible pronóstico inicialmente, independientemente del coste.

Factores relacionados con la neoplasia

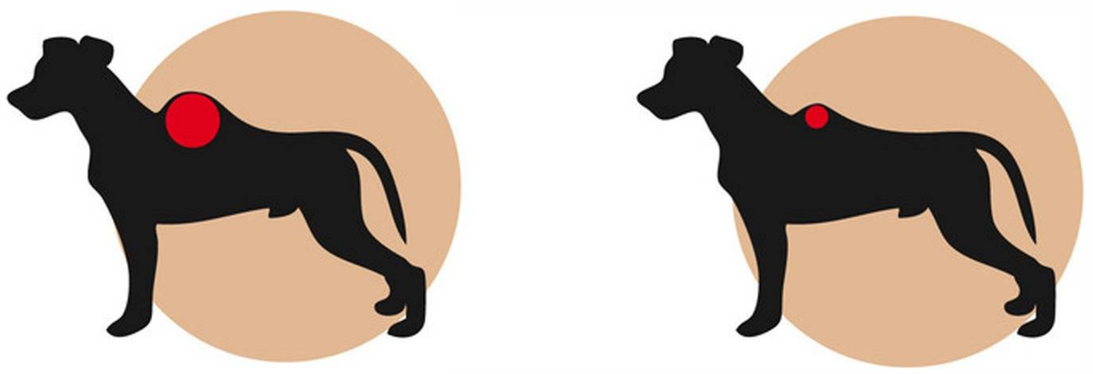
En este caso es necesario evaluar la localización, la malignidad y el estadio tumoral antes de decidir cuál es el tratamiento más apropiado, ya que los criterios serán diferentes. Por ejemplo, en las neoplasias invasivas con bajo potencial metastásico se aplica un tratamiento local; sin embargo, en los tumores sistémicos o con alto comportamiento metastásico se aconseja un tratamiento sistémico. En algunos tumores específicos (p. ej. hemangiosarcoma de tejidos blandos, sarcomas de alto grado) si el tratamiento local falla, también se puede administrar un tratamiento sistémico.

Es esencial tener en cuenta los posibles efectos adversos a la hora de planificar la terapia. El paciente debe sentirse mejor con el tratamiento que con la enfermedad. Muchas veces es difícil elegir entre una terapia paliativa o curativa; un tratamiento en origen paliativo puede transformarse en curativo y viceversa. En consecuencia, la actitud ideal es actuar lo más agresivamente posible frente a las neoplasias iniciales y posteriormente actuar según la evolución.

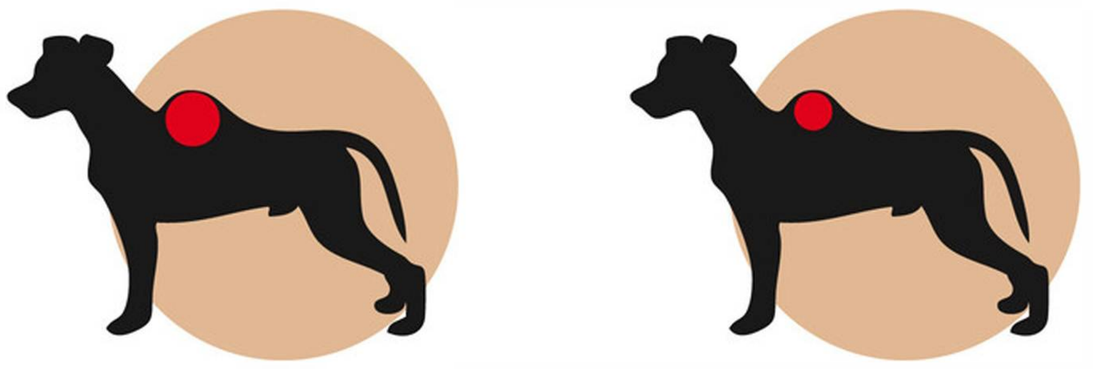
Criterios para determinar la respuesta del tumor al tratamiento



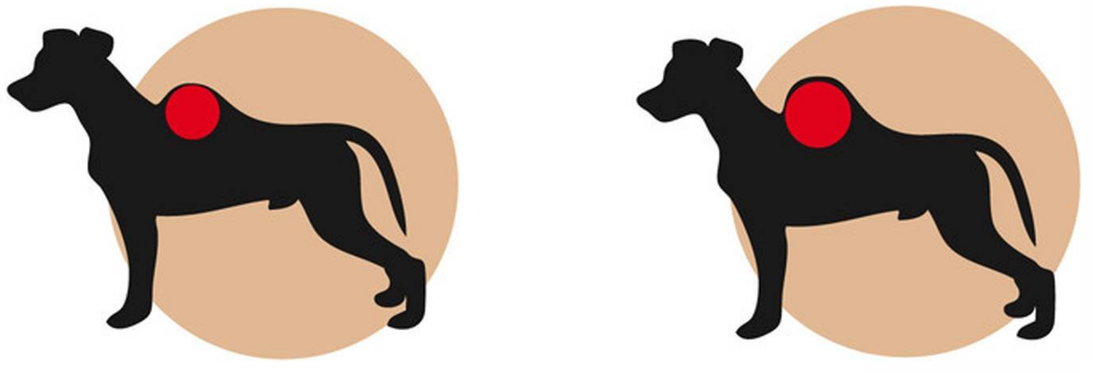
Remisión completa (RC): desaparición completa de todos los tumores.



Remisión parcial (RP): disminución del eje mayor en más de un 50%.



Enfermedad estable (EE): variación en menos del 25% del eje mayor de un tumor.



Enfermedad progresiva (EP): incremento del eje mayor del tumor en más del 25%.

Tratamientos oncológicos disponibles para perros y gatos

En las últimas décadas se han utilizado varias modalidades terapéuticas en perros y gatos con cáncer. Sin embargo, en los últimos años, la cirugía constituía el principal método de tratamiento en animales. Hoy en día, los tumores no extirpables o metastásicos pueden tratarse con diferentes grados de éxito usando una o varias de las modalidades que se describen en este capítulo.

Cirugía

El objetivo es sencillo: eliminar completamente las células neoplásicas del paciente. Es evidente que la teoría es más fácil que la práctica. La cirugía está especialmente indicada en masas localizadas, accesibles, con bajo potencial metastásico y poco invasivas. También resulta un tratamiento complementario en el caso de algunos tumores metastásicos o localmente muy invasivos.

Radioterapia

Principalmente indicada para tumores locales en los que se quiere evitar la cirugía. El principal inconveniente es que se requiere un equipo e instalaciones apropiadas. En Europa hay muy pocos centros en los que se pueda realizar por veterinarios y es relativamente cara. Se administra bajo anestesia utilizando una vía central tipo Broviac o una vía periférica, o mascarilla con anestesia inhalatoria. La duración de cada anestesia es de 3 a 5 minutos.

Quimioterapia

En esta modalidad se utilizan fármacos de acción local o sistémica con escasos efectos secundarios. Como se ha mencionado anteriormente, es una palabra que no gusta a los propietarios. La quimioterapia tiene varias aplicaciones clínicas:

- **Como tratamiento único:** algunos fármacos por sí solos son capaces de controlar o incluso curar ciertas neoplasias. La quimioterapia estaría indicada, por ejemplo, en linfomas, leucemias, tumores venéreos transmisibles, tumores metastásicos, etc.
- **Como terapia adyuvante posoperatoria:** para completar cirugías en las que la extracción quirúrgica de todas las células neoplásicas es poco probable por su facilidad de metástasis o por la capacidad de invasión del tumor (hemangiosarcoma, osteosarcoma, mastocitoma de grado 3, etc.).
- **Como neoadyuvante (antes y tras la cirugía):** permite abordar quirúrgicamente algunos tumores que se han controlado o reducido de

Tipos de cirugía según su objetivo

- **Cirugía potencialmente curativa:** aplicando esta técnica es posible eliminar totalmente el cáncer al extirpar todas las células tumorales. Es imprescindible conocer el tipo de tumor y si existen metástasis para decidirse por esta técnica. Si el tumor está diseminado no resulta curativo extirpar la masa primaria; o si es muy invasivo, se ha de saber previamente para realizar una cirugía agresiva. Para ello se usan técnicas avanzadas de imagen, como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM).

- **Cirugía paliativa:** elimina la mayor parte de la neoplasia primaria pero deja restos. Sólo es aplicable en el caso de que la primera técnica sea inviable; se puede complementar con otro tratamiento como la radioterapia o la quimioterapia posoperatoria (radio o quimioterapia adyuvantes). Se puede hablar de cirugía paliativa cuando sirve para mejorar la calidad de vida del paciente. Sirvan como ejemplo:
  - **Carcinoma mamario ulcerado con metástasis pulmonar:** la resección del tumor ulcerado puede permitir una calidad de vida aceptable durante varios meses hasta que las metástasis pulmonares restrinjan la capacidad respiratoria del paciente.
  - **Adenocarcinomas de la glándula apocrina del saco anal y linfadenopatía sublumbar metastásica:** la calidad de vida y el pronóstico mejoran al extirpar el tumor primario y los ganglios afectados. Si se combina con quimioterapia, se alcanzan supervivencias de 1 a 3 años.

tamaño previamente (carcinoma de tiroides, sarcomas poco diferenciados, hemangiosarcomas de tejidos blandos, etc.).

Inmunoterapia

Se basa en el desarrollo de anticuerpos monoclonales para combatir o diagnosticar las células tumorales. No es efectiva como producto comercial de momento, pero tiene un gran potencial.

Terapia génica e inhibición de blancos moleculares

Consiste en la introducción de genes dentro de las células para tratar o prevenir el cáncer o en el bloqueo selectivo de pasos metabólicos que difieren entre las células neoplásicas y las somáticas. Sirvan como ejemplo el toceranib o el masitinib, que se utilizan para bloquear el receptor c-kit en mastocitomas y tumores del estroma gastrointestinal.

Quimioterapia práctica

Cinética tumoral

Para entender mejor los efectos de la quimioterapia tanto en los tejidos normales como en los neoplásicos hay que tener un conocimiento básico de la biología celular y de la cinética tumoral, similar a la cinética de las células somáticas con las mismas fases del ciclo celular. Las células de los mamíferos presentan dos fases diferenciadas en la replicación, la fase de mitosis (M) y el periodo de reposo. Durante esta última se pueden diferenciar cuatro fases (gráficas 2 y 3):

- Fase Gap 1 (G1): se sintetizan el ARN y las enzimas requeridas para la producción de ADN.
- Fase de síntesis (S): se sintetiza ADN.
- Fase Gap 2 (G2): se forma el huso acromático.
- Fase Gap 0 (G0): es la verdadera fase de descanso producida por el contacto entre las células, la diferenciación celular y los factores antimitóticos, que mantienen a las células en periodo de inactividad. En esta fase las células pueden pasar a la finalización definitiva de la replicación celular o a una nueva fase inducida por mitógenos, factores de crecimiento y nutrientes entre otros.

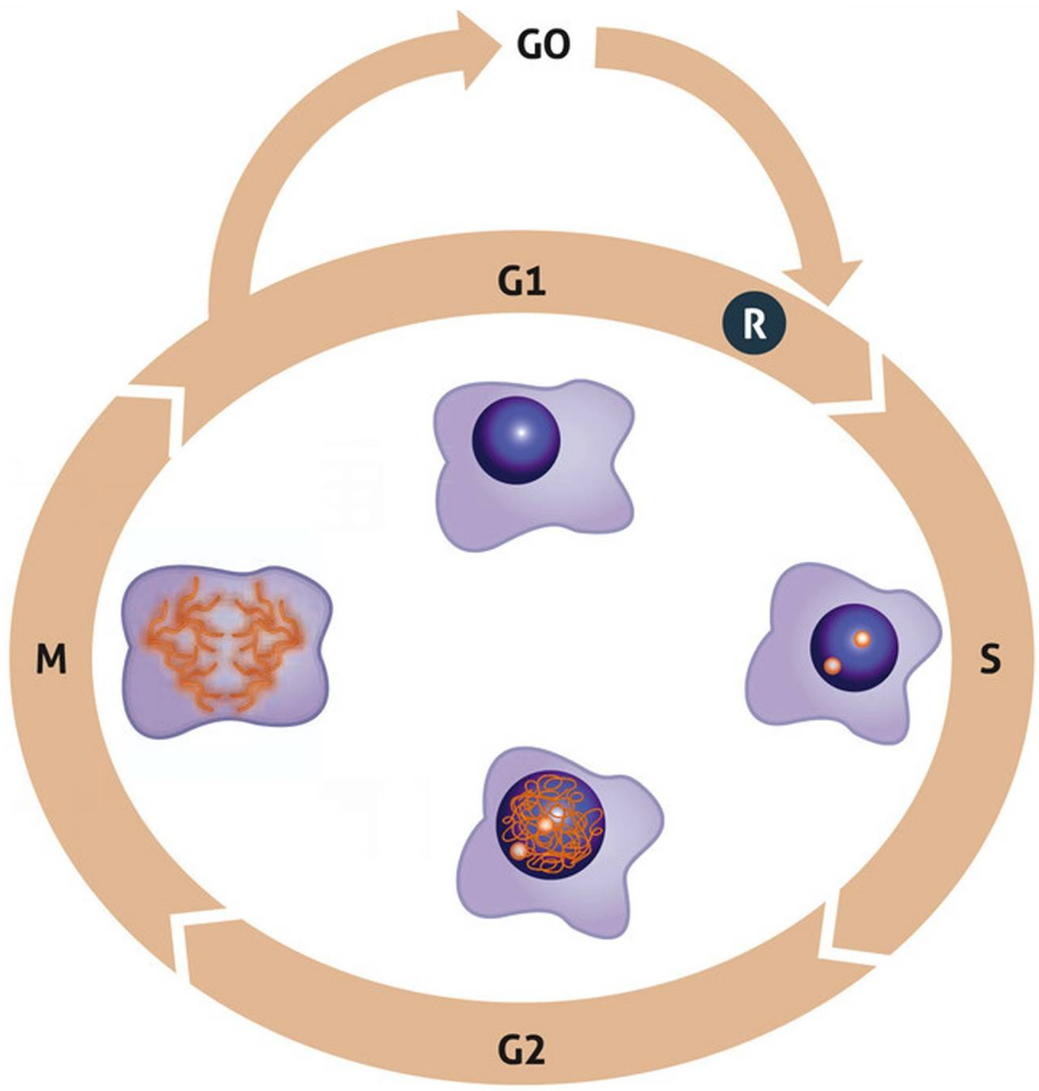
Las células somáticas presentan inhibición por contacto, fenómeno que detiene el crecimiento; sin embargo, las células neoplásicas continúan dividiéndose a pesar de establecer contacto con la célula vecina. Las células neoplásicas pueden desaparecer del tumor a través de los siguientes mecanismos:

- Diferenciación (toman características específicas). Casi nunca ocurre en los tumores.
- Apoptosis (muerte programada).
- Metástasis (diseminación de las mismas).

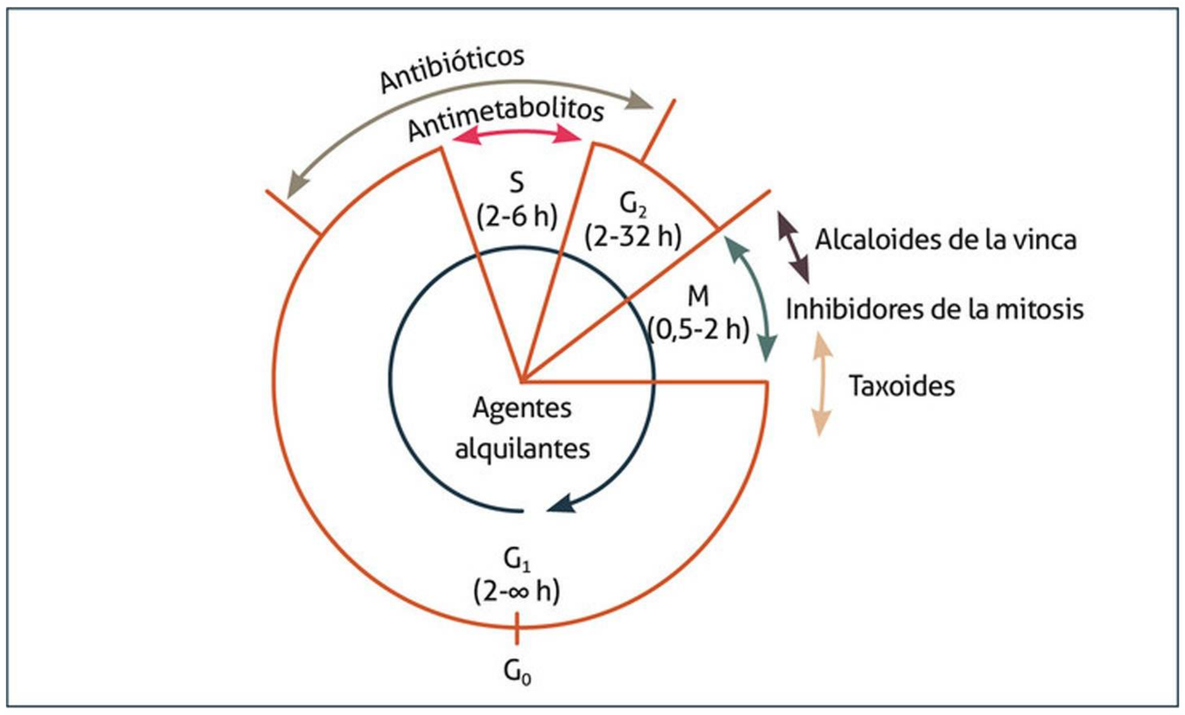
Definiciones

- **Índice mitótico (MI)**: número o porcentaje de células en mitosis. Se aplica en histopatología.
- **Fracción de crecimiento (GF)**: porcentaje o proporción de células tumorales en división.
- **Tiempo de duplicación (DT)**: tiempo que tarda el tumor en duplicar su tamaño inicial.

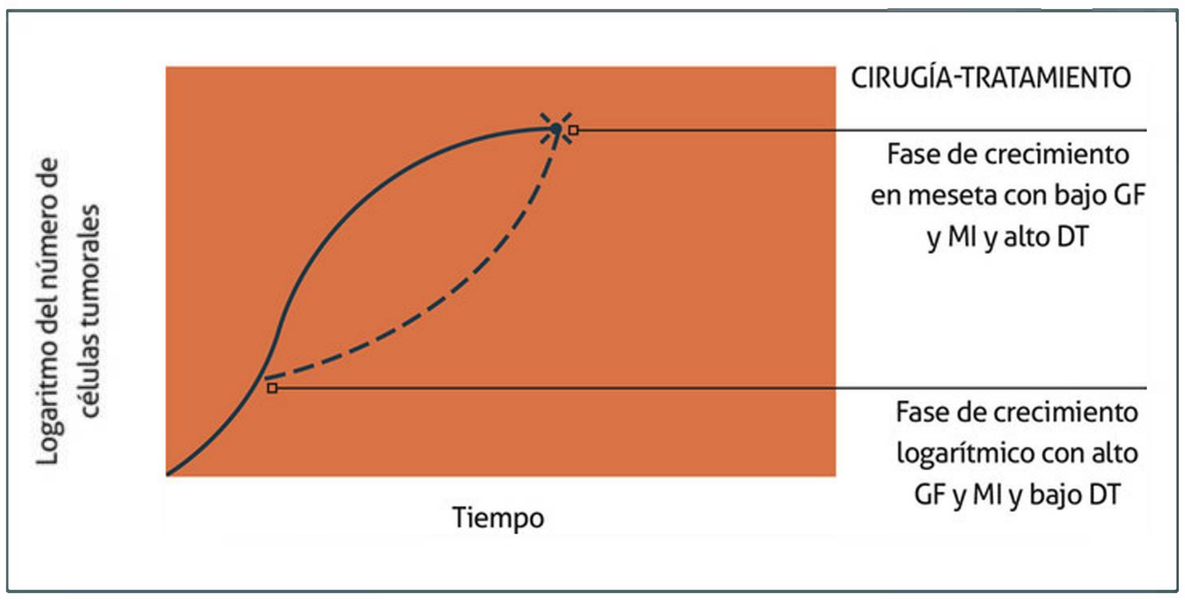
Gráfica 2. Fases del ciclo durante las cuales los medicamentos citostáticos son efectivos. Las células en G0 (descanso) habitualmente son resistentes a la quimioterapia, pero pueden ser "reclutadas" al ciclo y transformarse en sensibles.



Otro punto que se debe tener en cuenta en relación con la cinética celular es que la quimioterapia presenta más efectividad en tumores relativamente pequeños que en los grandes, incluso cuando la sensibilidad inherente al fármaco es la misma. La razón es que las masas pequeñas tienen un índice mitótico más elevado, una mayor fracción de crecimiento y por lo tanto, un menor tiempo de duplicación que las masas grandes (gráficas 4 y 5).

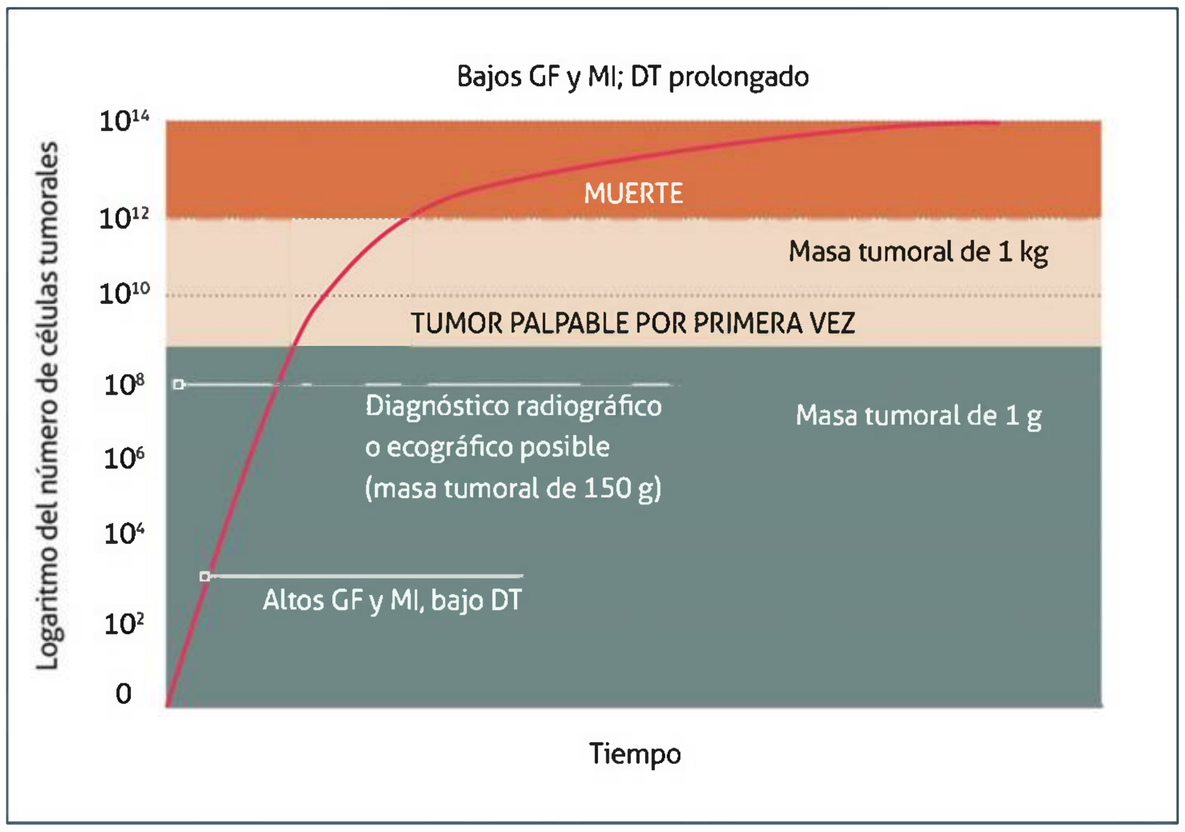


Gráfica 3. Representación de la acción de cada fármaco sobre el ciclo celular y la duración de cada fase.



Gráfica 4. Comportamiento de poblaciones tumorales.

GF: Fracción de crecimiento; MI: Índice mitótico; DT: Tiempo de duplicación.



Gráfica 5. Crecimiento tumoral y detección clínica.

GF: Fracción de crecimiento; MI: Índice mitótico; DT: Tiempo de duplicación.

Principios de la quimioterapia

Para entender el mecanismo de acción en cada situación es necesario conocer los principios de la quimioterapia. Como concepto general se puede decir que los agentes quimioterápicos matan células, especialmente en tejidos de rápida división.

Los quimioterápicos tienen diferentes aplicaciones según la neoplasia presente:

- En tumores metastásicos: están indicados para combatir las metástasis no extirpables.
- En tumores no extirpables: se administran para tratar tumores que no se pueden extirpar, resistentes a radioterapia e hipertermia.
- En tumores sistémicos: son el tratamiento de elección por excelencia (linfoma).
- Como neoadyuvantes: tratamiento previo a la cirugía, para facilitar la misma, que se continúa en el posoperatorio.
- Como adyuvantes posoperatorios: en tumores altamente metastásicos tras la cirugía (osteosarcoma).

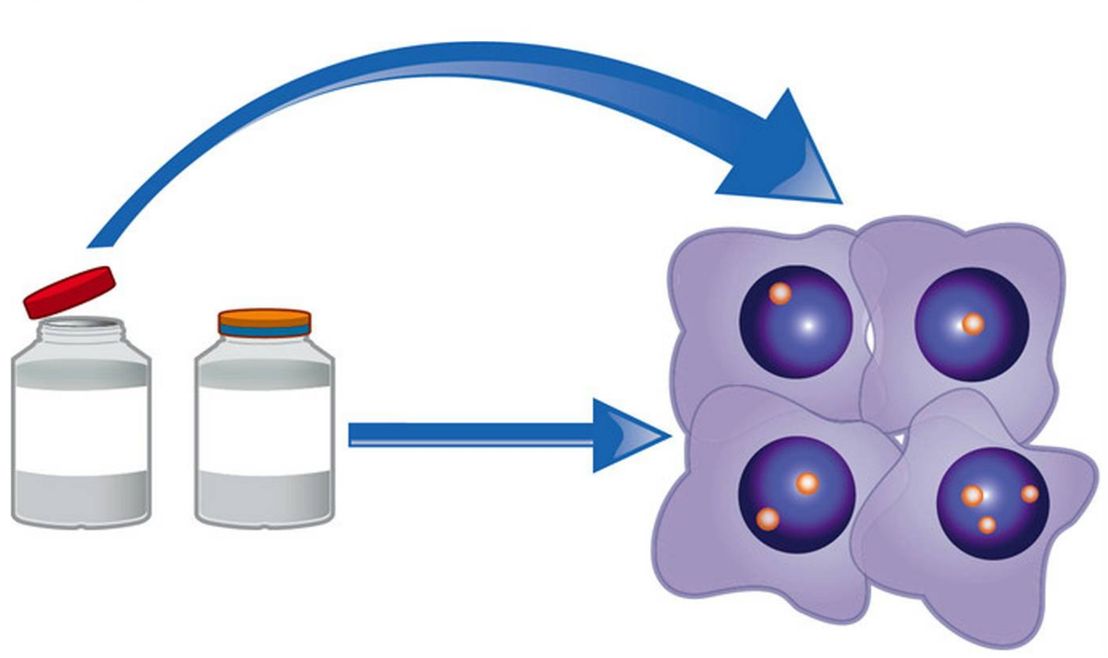
Como regla general, la quimioterapia no debe utilizarse para sustituir a la cirugía o la radioterapia. Tampoco debería administrarse en animales con disfunción multiorgánica severa debido al elevado riesgo de toxicidad sistémica. Si se tiene que administrar, es preferible hacerlo con moderación y menores dosis.

La quimioterapia no debe utilizarse para sustituir a la cirugía o la radioterapia ni en animales con disfución multiorgánica.

Las vías de administración de los quimioterápicos pueden ser sistémicas (intravenosa, oral), local o regional.

Para maximizar el efecto de la quimioterapia conviene combinar la acción de tres o más fármacos (fig. 1). Estas drogas deben ser elegidas bajo los siguientes principios: todas deben ser activas sobre el tipo de neoplasia a tratar, cada una debe actuar con un mecanismo de acción diferente y no deben tener toxicidad acumulativa. Es frecuente nombrar el protocolo con las iniciales de las drogas que lo componen, por ejemplo, VAC: vincristina, adriamicina (doxorrubicina) y ciclofosfamida.

Figura 1. Distintos fármacos con acción combinada sobre las mismas células tumorales.



Como regla general, las combinaciones de quimioterápicos consiguen remisiones más prolongadas y mayores tiempos de supervivencia que los tratamientos con un solo componente, ya que la multiquimioterapia retrasa (y a veces previene) el desarrollo de resistencias.

Siempre hay excepciones en las que la monoquimioterapia resulta efectiva y de elección, como son el tratamiento del osteosarcoma en el perro con carboplatino o doxorrubicina como agentes únicos; la terapia de la leucemia linfocítica en perros mediante la administración de clorambucilo exclusivamente; y el tratamiento del tumor venéreo transmisible en la especie canina, administrando vincristina únicamente.

A pesar de la controversia, las dosis de los agentes quimioterápicos se siguen calculando a partir del área de superficie corporal (BSA), salvo algunas excepciones. Este método parece proporcionar un parámetro metabólico más constante que permite comparar las dosis entre especies.

También existen tablas con las conversiones realizadas (ver tabla 1).

En ocasiones, en fármacos como la doxorrubicina, cuando se determina la dosis en función de la superficie corporal se puede producir toxicidad en perros pequeños (menos de 10 kg) y en gatos. En estos casos, es más apropiado administrar una dosis ajustada al peso.

Mecanismo de acción

Los efectos de los agentes quimioterápicos sobre una población celular neoplásica siguen los principios de cinética de primer orden, es decir, el número de células eliminadas por un fármaco o una combinación de fármacos es directamente proporcional a una variable, la dosis utilizada. Dichos fármacos siempre eliminan una proporción constante de células más que un número constante de células. Es por ello que la eficacia de un fármaco o de una combinación depende del número de células neoplásicas iniciales. Por ejemplo, una combinación de quimioterápicos que destruye el 99% de las células de un tumor que tiene 100.000.000 células, dejará 1.000.000 de células tumorales viables.

El mecanismo de acción de los agentes quimioterápicos es muy variado. Los que eliminan células tumorales en división no eliminan células en fase G0. Los que actúan en diferentes fases del ciclo se denominan fármacos no específicos de fase del ciclo celular, por el contrario, los que eliminan selectivamente células tumorales en una fase determinada se llaman fármacos específicos de esta fase en concreto. Por último, los fármacos que eliminan células independientemente de su estado en el ciclo, se denominan quimioterápicos no específicos del ciclo celular; estos agentes son extremadamente mielosupresores (nitrosoureas) y raramente se usan en veterinaria.

Fórmula para calcular el área de superficie corporal

$$\frac{\text{Peso (g)}^{2/3} \times K}{10^4} = m^2 \text{ BSA}$$

K= 10,1 para perros y K=10 para gatos

Tabla 1. Conversión del peso corporal al área de superficie corporal (BSA) en perros.

Peso corporal (kg)	Área de superficie corporal (m^2)	Peso corporal (kg)	Área de superficie corporal (m^2)
0,5	0,06	26	0,88
1	0,1	27	0,9
2	0,15	28	0,92
3	0,2	29	0,94
4	0,25	30	0,96
5	0,29	31	0,99
6	0,33	32	1,01
7	0,36	33	1,03
8	0,4	34	1,05
9	0,43	35	1,07
10	0,46	36	1,09
11	0,49	37	1,11
12	0,52	38	1,13
13	0,55	39	1,15
14	0,58	40	1,17
15	0,6	41	1,19
16	0,63	42	1,21
17	0,66	43	1,23
18	0,69	44	1,25
19	0,71	45	1,26
20	0,74	46	1,28
21	0,76	47	1,3
22	0,78	48	1,32
23	0,81	49	1,34
24	0,83	50	1,36

Extraída del *Manual de medicina interna de pequeños animales.* Nelson, R.W. y Couto, C.G.

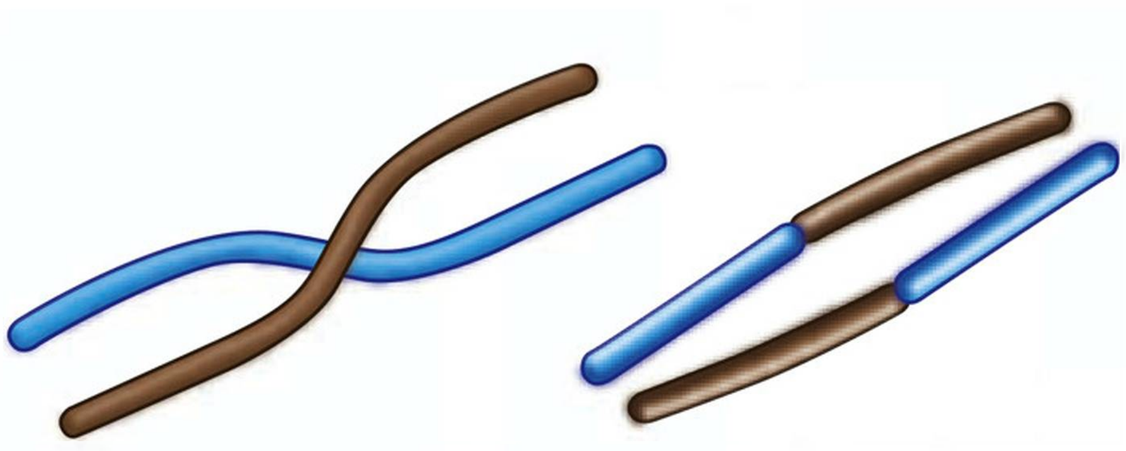
Fármacos más comunes

Normalmente los fármacos anticancerígenos se clasifican en seis categorías. Muchos de ellos se encuentran disponibles como productos genéricos:

Agentes alquilantes

Producen entrecruzamiento del ADN impidiendo su duplicación (fig. 2). Su acción es muy similar a la de la radioterapia por lo que se les conoce como radiomiméticos. No son específicos de fase y son más eficaces de forma intermitente a altas dosis. La toxicidad de estos fármacos reside en que producen mielosupresión y alteraciones gastrointestinales. Ejemplos: ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, carboplatino y CCNU (lomustina).

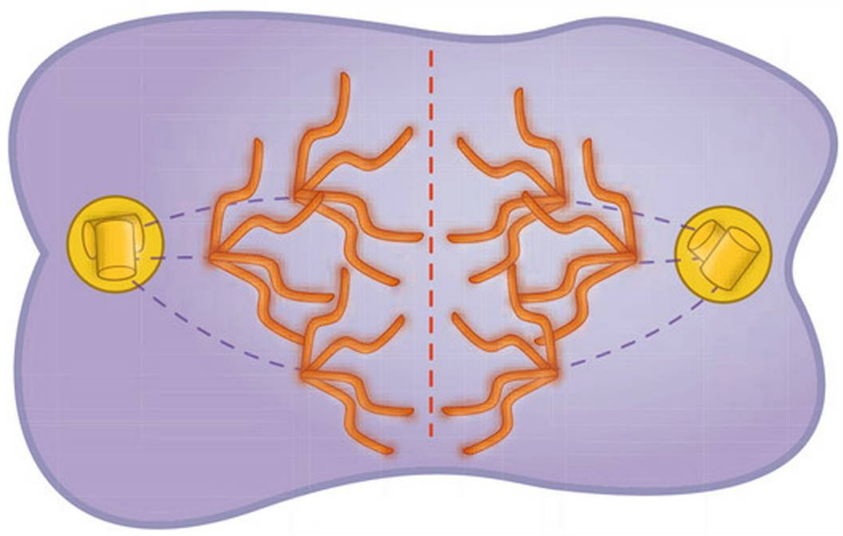
Figura 2. Los agentes alquilantes producen entrecruzamiento del ADN.



Alcaloides de las plantas

Son productos derivados de la vinca (*Vinca rosea*) y el podófilo (*Podophyllum peltatum*). Actúan rompiendo el huso acromático de la mitosis por lo que son específicos de la fase M del ciclo celular (fig. 3). Por su parte, los derivados del podófilo provocan entrecruzamientos del ADN. La acción tóxica de estos alcaloides reside en que producen necrosis perivascular si el fármaco se extravasa. El etopósido no debe administrarse por vía intravenosa, ya que su vehículo (Tween 80) produce anafilaxia. Ejemplos: vincristina, vinblastina, vinorelbina, etopósido o VP-16.

Figura 3. Los alcaloides de las plantas actúan rompiendo el huso acromático.



Antimetabolitos

Análogos de las purinas y pirimidinas a las que sustituyen. Son fármacos específicos de la fase S del ciclo celular. Su actividad es mayor si se administran repetidamente a bajas dosis o en infusión intravenosa lenta. Su principal acción tóxica reside en que provocan mielosupresión y alteraciones gastrointestinales. Ejemplos: arabinósido de citosina, metotrexato, 5-fluorouracilo (nunca se debería usar en gatos) y azatioprina.

Figura 4. Los antimetabolitos sustituyen a las purinas y pirimidinas.



Antibióticos antitumorales

No son específicos de la fase del ciclo celular ya que actúan con diferentes mecanismos. Principalmente dañan el ADN por efecto de sus radicales libres. Su toxicidad radica en su actividad mielosupresora y en las alteraciones gastrointestinales que producen. Cabe mencionar concretamente la doxorrubicina y la actinomicina D, ya que son extremadamente cáusticas a nivel perivascular; además, la primera tiene efectos cardiotóxicos acumulativos. Ejemplos: doxorrubicina, actinomicina D, bleomicina, mitoxantrona.

Hormonas y antihormonas

Muchas veces se administran para tratar patologías hemolinfáticas o tumores endocrinos. Con excepción de los corticoesteroides, no están recomendadas, ya que se asocian a varios efectos adversos importantes en los animales. Principalmente se utiliza la prednisona en tumores linfoides y mastocitomas, y el tamoxifeno (antiestrógeno) en perros con adenomas de glándulas hepatoides.

Otros agentes

Dentro de esta categoría se incluyen los fármacos cuyo mecanismo de acción se desconoce o difiere de los indicados anteriormente, por ejemplo la L-asparaginasa.

Actualmente la quimioterapia está en constante evolución y se está intentando mejorar sus efectos mediante un aumento de la sensibilización a los fármacos. Por ejemplo, la utilización de la suramina en combinación con fármacos como la doxorrubicina o el carboplatino mejora su efectividad.

Un nuevo método de actuación a través de la quimioterapia es el uso de blancos moleculares, inhibidores de proteínas de membrana de células tumorales que disminuyen su proliferación. Por ejemplo, las mutaciones en c-kit (receptor de la superficie celular) se han asociado en la especie humana a la aparición de leucemias mieloides crónicas. Existen fármacos que bloquean selectivamente este receptor de la tirosinaquinasa e inducen la apoptosis de las células tumorales sin influir en las normales, por ejemplo el toceranib y el masitinib.

Manejo práctico de los fármacos antitumorales

Una exposición inadecuada a los fármacos antitumorales puede producir efectos secundarios en los veterinarios que los administran. Se han documentado dolores de cabeza, náuseas, alteraciones hepáticas y patologías reproductivas. Aun así no se ha determinado un nivel de seguridad de exposición, por lo que se deben tomar todas las precauciones posibles durante la administración de estos fármacos.

Reconstitución de los fármacos citostáticos cuando llegan en formato liofilizado

Lugar

La zona elegida debe ser un área poco transitada, sin corrientes de aire, lejos del público y de los pacientes. Es conveniente señalizarla en centros en los que haya mucho personal para restringir el acceso.

Para evitar la contaminación accidental es necesario utilizar sistemas de bioseguridad:

- Campana de flujo laminar: La preparación de estos fármacos debe realizarse en una campana de flujo laminar vertical con categoría II de nivel de bioseguridad. En la práctica, la baja frecuencia de su uso no suele justificar el gasto que supone este equipo en un centro clínico de pequeños animales.
- Sistema PhaSeal®: Es una alternativa mucho más económica a la campana de flujo laminar y es capaz de limitar la exposición del manipulador a prácticamente cero (www.phaseal.org/phaseal.html).

Equipo

Es importante realizar esta operación reduciendo al máximo los riesgos de exposición para el clínico por lo que se tiene que utilizar un equipo adecuado:

- Guantes de quimioterapia (de látex grueso), si no se dispone de ellos usar dos pares de guantes normales (es mucho más importante el grosor de los guantes que su composición). De ser posible, usar guantes sin talco.
- Paños desechables para eliminar todas las posibles salpicaduras.
- Gafas que protejan los ojos completamente.
- Mascarillas que impidan el paso de partículas en suspensión.
- Batas, pijamas o camisolas impermeables.
- Todo el instrumental necesario para administrar los fluidos que se van a utilizar debe ser probado anteriormente con suero estéril para evitar fugas de los fármacos antitumorales.

Precauciones

- Conviene poner por escrito los protocolos de manejo y administración en un sitio visible en las zonas donde se va a realizar el proceso.
- Es importante no purgar la jeringa al aire para evitar que salpique el líquido al exterior.
- Cuidado con el exceso de presión al reconstituir en los frascos. Si hay mucha presión puede salir líquido al exterior.
- No derramar sobre la mesa de aplicación, ya que se corre el riesgo de contacto con el clínico o con el paciente.

En resumidas cuentas, sólo hay que usar el sentido común, trabajar sin prisa y metódicamente.

Administración

En la quimioterapia intravenosa se debe colocar una vía intravenosa o una mariposa de 25 G, esta última suele ser la más utilizada. Es muy importante asegurarse previamente de que la vía está correctamente colocada.

Eliminación del material

- Todo el material contaminado se tiene que eliminar (las camisolas, guantes, goteros, etc.). Nunca se deben reutilizar.
- Usar sólo contenedores aprobados.
- Incinerar (o seguir las leyes locales).
- Recordar que las deyecciones del paciente (orina, heces) durante las siguientes 24-48 horas a la quimioterapia deben tratarse como material contaminante.

Tratamientos complementarios

Este tipo de tratamientos está orientado a mejorar el estado de salud del paciente.

Cuidados paliativos

Su objetivo es mejorar el estado del paciente e intentar evitar los efectos adversos producidos tanto por su enfermedad original como por sus posibles tratamientos. Dentro de este grupo se pueden destacar fármacos antieméticos, protectores gástricos, antiinflamatorios, etc.

Control del dolor

Es un aspecto muy importante en el tratamiento de este tipo de patologías ya que permite mantener una calidad de vida aceptable en los pacientes durante la terapia y es decisivo a la hora de definir un pronóstico.

Las alternativas para el tratamiento son numerosas, dependiendo del tipo de dolor presente o previsto.

- **AINE**: los antiinflamatorios no esteroideos son de uso común. De hecho algunos como el firocoxib están indicados para el tratamiento de ciertos tumores, independientemente de la expresión de la COX-2, como algunos carcinomas y carcinosarcomas. Otra ventaja es que se pueden combinar con otros analgésicos para potenciar su efecto.
- **Opioides**: muy utilizados en oncología en combinación con los AINE. Algunos efectos adversos que se pueden observar son anorexia, vómitos, diarrea, excesiva sedación o desasosiego y constipación cuando se administran durante largos periodos. Los más utilizados son la morfina oral, el fentanilo transdérmico, el butorfanol oral y la buprenorfina sublingual o transdérmica.
- **Analgésicos combinados**: como el tramadol.

- **Corticoesteroides**: tienen cierta acción analgésica y euforizante. No se deben usar con AINE. Si forman parte de la quimioterapia, conviene usarlos sólo dentro de sus pautas y no antes de empezar el tratamiento antitumoral, ya que pueden reducir su eficacia.
- **Bifosfonatos**: reducen la actividad osteoclástica, por lo que pueden ayudar en las neoplasias que afectan al tejido óseo directamente o a través de metástasis.
- **Radiación**: muy útil en tumores óseos. La teleterapia usando una bomba de cobalto o un acelerador lineal aplicados en la zona del tumor conlleva mejoría o resolución del dolor en pacientes con tumores primarios o metastásicos de hueso.
- **Anestesia local**: para bloquear temporalmente las fibras nerviosas sensitivas o motoras.
- **Acupuntura**: aunque su uso para el tratamiento directo de las neoplasias no está aconsejado, sí que ha demostrado utilidad para controlar el dolor crónico en pacientes oncológicos, permitiendo reducir o eliminar la carga de fármacos analgésicos. A pesar de que existen hipótesis científicas sobre el mecanismo de acción de esta técnica, todavía no está definido completamente.

Los corticoesteroides no se deben administrar antes de comenzar el tratamiento antitumoral, ya que se puede reducir su eficacia.

Nutrición

La correcta nutrición de un paciente oncológico es un aspecto importante, ya que influye considerablemente sobre su estado de salud.

Las causas por las que un paciente puede padecer malnutrición son indirectas, ya sea por falta de apetito derivada del malestar, dolor o estrés causados por su enfermedad o su tratamiento. Hay causas directamente derivadas de la neoplasia, al impedir al paciente su correcta alimentación (tumores localizados en el tracto gastrointestinal o en lugares que impiden la correcta aprehensión de la comida) o asimilación de los nutrientes.

El objetivo de la nutrición en un paciente oncológico es la administración de suficientes proteínas, carbohidratos, grasas y otros nutrientes que puedan ser utilizadas por el paciente con la mayor efectividad, mínimos efectos secundarios y máxima comodidad.

Hay estudios que sugieren que los carbohidratos simples están contraindicados en el cáncer canino porque son una fuente energética directa para las células neoplásicas. Sin embargo, esta teoría no ha sido comprobada.

Los lípidos, por el contrario, son una fuente de energía que puede usar el paciente y parece estar más restringida para las células cancerosas. Ciertas investigaciones sugieren que los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga son beneficiosos al incrementar la efectividad de los tratamientos antitumorales.

Respecto a las proteínas, los pacientes oncológicos suelen sufrir carencias de aminoácidos, por lo que es recomendable administrarles dietas con proteínas de elevada disponibilidad.

En general se usa el lema: “Mejor que el paciente coma algo que no debería, en vez de no comer algo que debería”. Como norma general, los propietarios deben procurar que el paciente coma una dieta comercial de alta calidad.

Eutanasia

La eutanasia de los pacientes con cáncer avanzado es una alternativa más de la labor veterinaria. Llegados a cierto punto en el que no se puede proporcionar al paciente una calidad de vida aceptable, se debe optar por esta vía.

Cuando se ha decidido esta opción, de común acuerdo con los propietarios, es necesario rellenar un consentimiento firmado así como confirmar que

los propietarios son realmente los dueños legales del perro.

También se debe informar con claridad a los propietarios sobre el procedimiento para que tengan presente que el animal no va a sufrir en ningún momento.

Si se ha optado finalmente por la eutanasia, conviene dejar a los propietarios cierto tiempo para que se hagan a la idea y para que se despidan de su mascota. Una vez preparados, se decide si los dueños estarán presentes o no según la situación y se procede a aplicar la eutanasia.

Conviene tener en cuenta que si los propietarios van a estar presentes, se les debe explicar los signos que pueden observarse post mórtem (fasciculaciones musculares, estertores o relajación de esfínteres que pueden resultar muy desagradables para el propietario).

Una vez se ha aplicado la eutanasia al animal, es aconsejable apoyar a los dueños, recordándoles que hay situaciones irreversibles en las que lo mejor es evitar el sufrimiento innecesario; escuchar a los propietarios y mostrarse comprensivo es de gran importancia en estos momentos.

3 COMPLICACIONES

que puede sufrir el paciente oncológico

COMPLICACIONES

Complicaciones de la quimioterapia

Los fármacos antitumorales son esenciales en el tratamiento del cáncer, pero debido a sus mecanismos de acción son mucho más tóxicos que cualquier otro fármaco.

Entre las características que aumentan su posible toxicidad destacan:

- Estos fármacos tienen toxicidad no selectiva, lo que quiere decir que destruyen los tejidos en división rápida, sean cancerosos o no. Por ejemplo, los enterocitos o las células de la médula ósea son diana de este tipo de sustancias.
- Tienen un bajo índice terapéutico, lo que significa que la dosis necesaria para el tratamiento está muy cerca de la tóxica.
- Siguen una cinética de primer orden, la fracción de células destruidas es directamente proporcional a la dosis utilizada siendo también proporcional a su toxicidad.

Conocer los efectos adversos de cada quimioterápico es esencial para prevenir posibles accidentes y saber tratar rápidamente las complicaciones que se presenten.

A pesar de todo, cabe destacar que la toxicidad esperada en animales de compañía en tratamiento con este tipo de fármacos es muchísimo menos frecuente que en la especie humana frente a protocolos de tratamiento similares.

Las probabilidades de desencadenar toxicidad dependen de varios factores que pueden potenciarlas, como que el órgano más sensible a la droga utilizada se encuentre ya alterado al inicio del tratamiento. Por ejemplo los fármacos de excreción renal (cisplatino, carboplatino o metotrexato) son más tóxicos en pacientes con la función renal comprometida.

Algunos fármacos destruyen muy rápidamente las células tumorales produciendo alteraciones metabólicas repentinas que desencadenan signos (vómitos, diarrea, depresión) que pueden confundirse con toxicidad del fármaco. A esto se le conoce como síndrome de la lisis tumoral aguda.

Veamos las distintas toxicidades clasificándolas según los órganos y líneas celulares afectadas.

Como generalidades de la toxicidad quimioterápica se pueden señalar:

- Los órganos y sistemas más afectados suelen ser los que poseen células en rápida replicación. La mielosupresión y la toxicidad gastrointestinal son muy comunes. El resto de toxicidades son menos frecuentes. Entre ellas podemos encontrar reacciones anafilácticas, toxicidad dermatológica, pancreatitis, cardiotoxicidad, toxicidad pulmonar, neurotoxicidad, hepatopatías y urotoxicidad.
- La especie también influye en la toxicidad. Los gatos, por ejemplo, son más propensos a padecer anorexia o vómito mientras que la mielosupresión es más frecuente en los perros.
- Algunas razas caninas como son Cocker Spaniel, West Highland White Terrier, Collie y Bobtail y sus cruces son más sensibles a los efectos adversos.

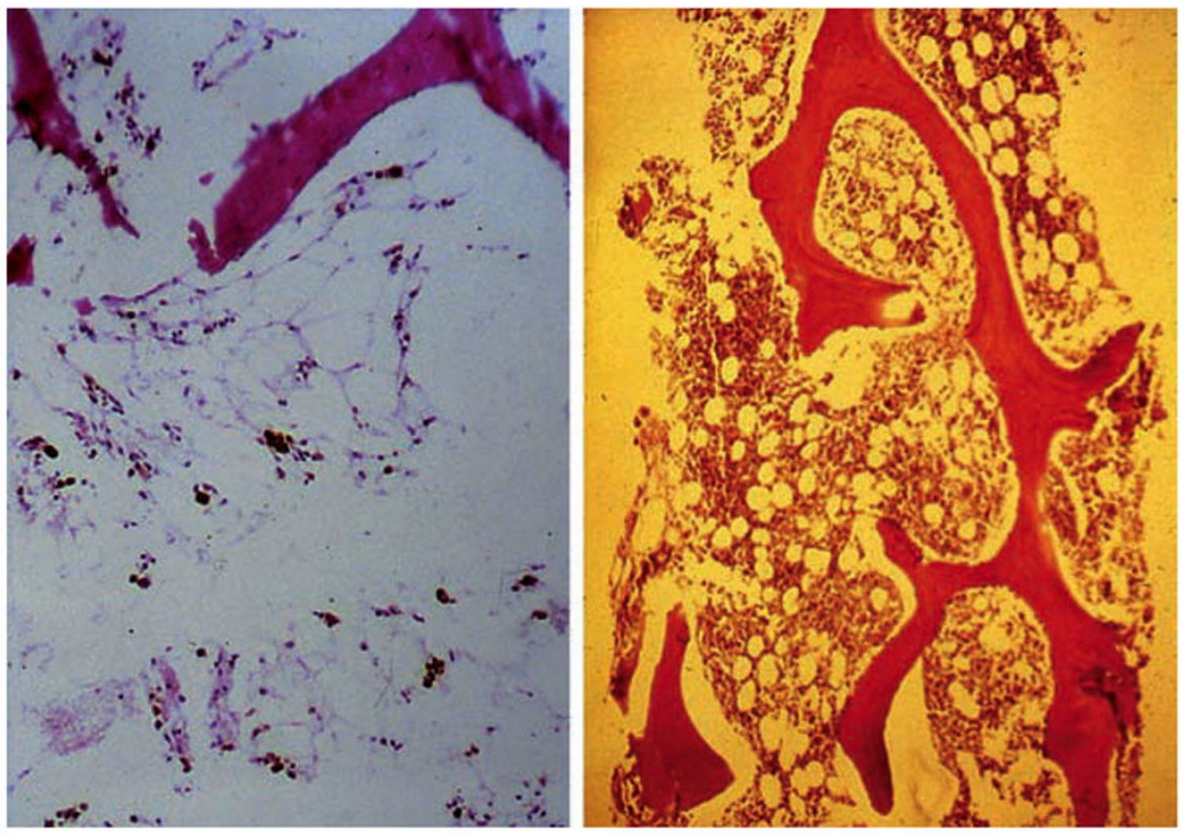


Figura 1. Comparativa de una médula normal (dcha.) frente a otra con hipoplasia medular (izda.) en un perro que ha sufrido una sobredosis de quimioterapia por error.

Toxicidad en la médula ósea

La médula ósea es altamente sensible a este tipo de fármacos debido a su elevado índice mitótico y fracción de crecimiento (60-70% de células en ciclo celular). Al verse alterada su función se producen citopenias a veces muy graves y con riesgo para la supervivencia del paciente, por lo que se requiere suspender el tratamiento quimioterápico (fig. 1).

Toxicidad hematológica

Conocer la vida media de cada línea celular sanguínea ayuda a comprender el efecto de ciertas mielosupresiones.

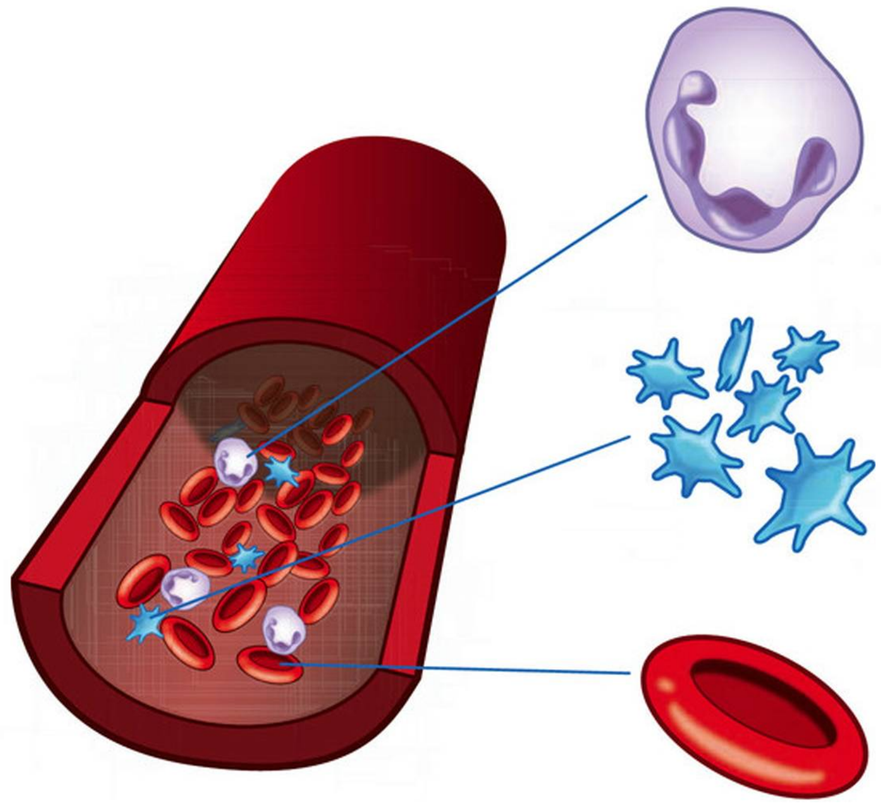
En la médula, el proceso de maduración de blasto a célula diferenciada dura unos 5-7 días. La vida media en la circulación de cada tipo celular se refleja en la figura 2.

Las células con una vida media larga como los eritrocitos son las que menos se ven afectadas en el torrente circulatorio a corto plazo debido a las alteraciones en la médula ósea, es por ello que si un paciente desarrolla anemia durante la quimioterapia lo primero que se debe hacer es buscar alguna otra causa.

Hay otros factores asociados al paciente que pueden intervenir incrementando las alteraciones hemáticas, como la malnutrición, la edad avanzada, las disfunciones de órganos relacionados, etc.

Como factores asociados al tumor encontramos la infiltración de la médula ósea por parte del tumor primario o las metástasis de un tumor diseminadas en los órganos parenquimatosos (fig. 3).

Figura 2. Vida media en la circulación sanguínea de las células hemáticas.

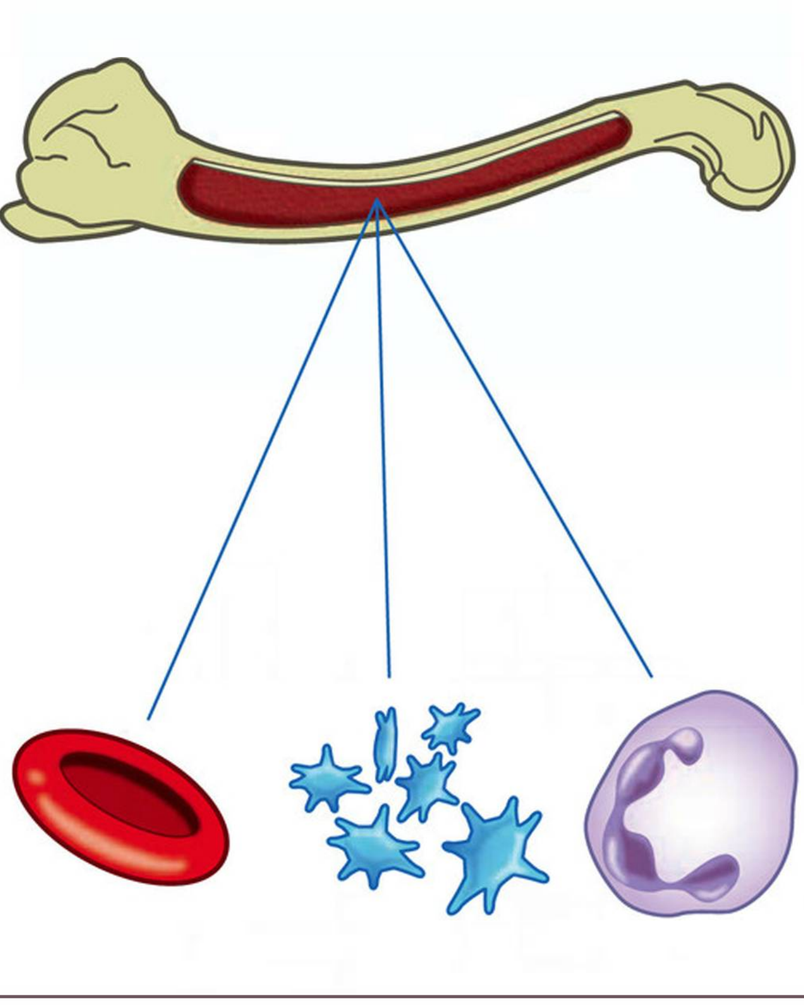


Neutrófilos: 6 horas; las neutropenias son muy comunes en pacientes a los que se administra quimioterapia.

Plaquetas: 6 días; las trombocitopenias son menos comunes.

Eritrocitos: 4 meses; las anemias son muy poco comunes. En perros y gatos con cáncer el hematocrito habitualmente se incrementa durante la quimioterapia porque "se cura" la anemia de inflamación crónica.

Figura 3. La afección de la médula ósea puede alterar las líneas blanca y roja y las plaquetas.



Alteraciones plaquetarias

Trombocitopenia

Es relativamente común aunque no ofrezca valores tan graves como para producir sangrados espontáneos. Los recuentos plaquetarios en pacientes que reciben quimioterapia suelen ser habitualmente superiores a 70.000-80.000/µl (70-80 x 10^9/l), aunque para producir un sangrado espontáneo los niveles deberían ser inferiores a 30.000/µl (30 x 10^9/l).

La trombocitopenia es más grave en los perros que reciben tratamiento con lomustina, dacarbacina, doxorrubicina o melfalán. Estos tratamientos pueden hacer descender el recuento plaquetario por debajo de 50.000/µl. En lo que respecta a los gatos, la trombocitopenia es muy poco frecuente.

Trombocitosis

La trombocitosis es frecuente en gatos y perros en tratamientos con vincristina o con prednisona. La recuperación a valores normales plaquetarios tras interrumpir la administración continuada de vincristina tarda de 4 a 6 días.

Alteraciones en la serie blanca

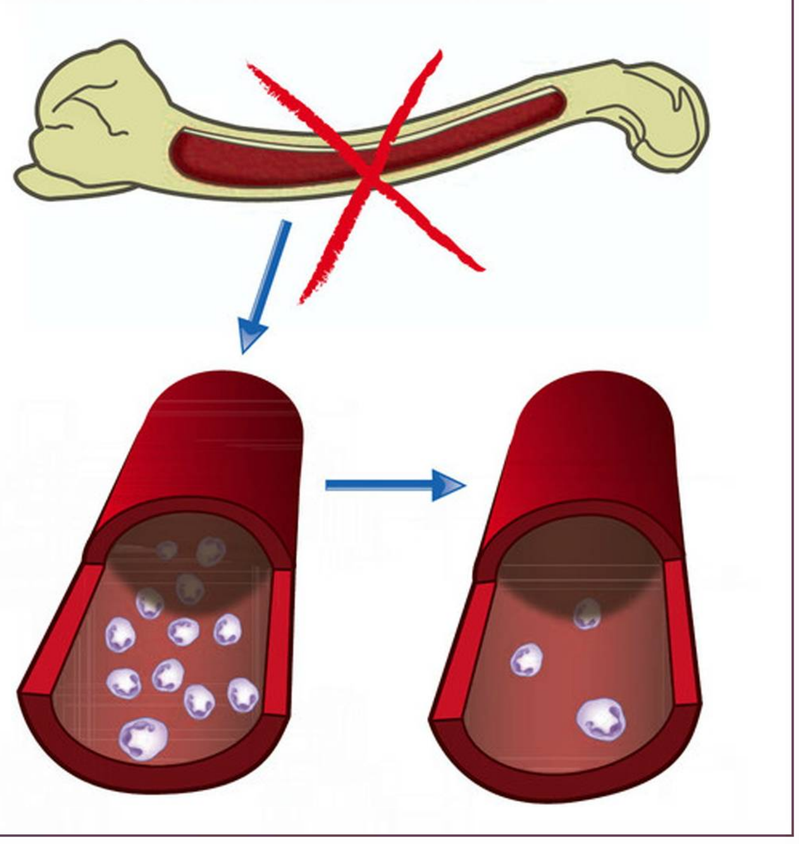
Neutropenia

Es una toxicidad muy importante que limita la dosis de fármaco que debe administrarse debido a que una neutropenia grave puede acabar en septicemia con riesgo para la vida del paciente. Los perros son especialmente sensibles mientras que en los gatos, aunque se puede desencadenar una neutropenia, no suelen desarrollarse infecciones reconocibles clínicamente.

Un paciente está en riesgo de septicemia cuando su recuento neutrofílico es menor de 1.000 células/µl (1 x 10^9/l), también se puede dar por encima de este margen aunque es más raro. Los perros con valores por debajo de 2.000 células/µl han de ser monitorizados para detectar posibles infecciones (fig. 4).

El nadir de los fármacos (punto más bajo del recuento de neutrófilos) suele ocurrir a los 6-8 días de la administración, salvo en los tratamientos con carboplatino que presentan un nadir en 14-21 días. Los niveles suelen volver a la normalidad a las 36-72 horas de producirse el nadir. La neutropenia coincide con el daño a los enterocitos, esto aumenta la translocación bacteriana y no hay neutrófilos por lo que se produce bacteriemia y sepsis causada por bacilos entéricos gramnegativos principalmente (fig. 5).

Figura 4. La afección de la médula ósea también provoca neutropenia que favorecerá la bacteriemia.



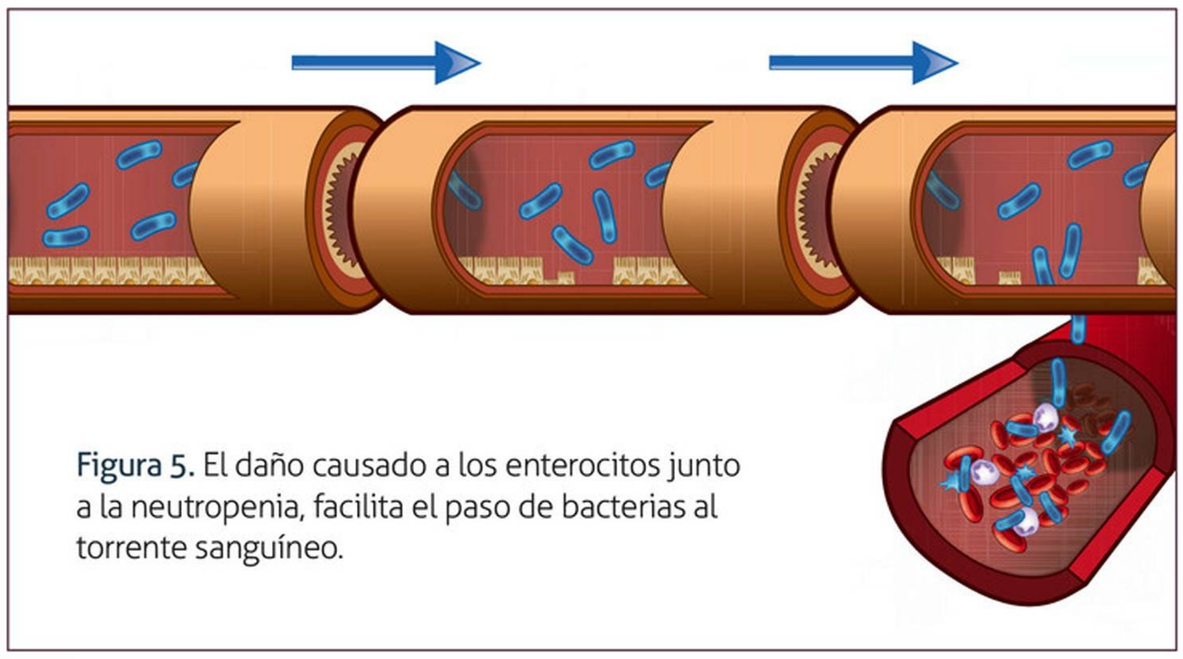


Figura 5. El daño causado a los enterocitos junto a la neutropenia, facilita el paso de bacterias al torrente sanguíneo.

En cuanto al **cuadro clínico**, los pacientes con neutropenia pueden presentar pirexia o hipotermia. Los pacientes febriles que suelen presentarse con signos clínicos muy acusados deben tratarse de septicemia urgentemente. Pueden no mostrar signos de inflamación debido a la ausencia de suficientes leucocitos para desarrollar una respuesta inflamatoria detectable, por lo tanto las alteraciones radiográficas o ecográficas a veces no son evidentes (figs. 6, 7 y 8).

Los pacientes neutropénicos se pueden categorizar en dos grupos dependiendo de la presentación clínica:

- **Neutropénicos y asintomáticos:**
  - Hay que mantenerlos en constante vigilancia y monitorización.
  - Se deben administrar antibióticos de cobertura: sulfa-trimetoprim (13-15 mg/kg cada 12 horas), fluoroquinolonas (10 mg/kg cada 24 horas), etc. Este tratamiento elimina la microflora intestinal aerobia pero no la anaerobia que sirve de barrera local frente a otros crecimientos bacterianos. Además, estos antibióticos alcanzan concentraciones terapéuticas en sangre y tejidos y son eficaces frente a muchos patógenos aislados en pacientes con cáncer.
- Conviene concienciar a los dueños para que tomen la temperatura al paciente en casa periódicamente y para que, si sube la temperatura o el animal enferma, avisen inmediatamente.
- Entre el veterinario y el propietario se deben evaluar los pros y los contras y decidir si se mantiene la quimioterapia o se suspende.



Figura 6. Boston Terrier con linfoma multicéntrico tratado con doxorrubicina y dacarbacina (ADIC) que acudió a consulta al presentar una descarga nasal bilateral moderada, depresión, y fiebre. En el momento de la llegada presentaba un recuento de leucocitos bajo (1.500/µl). En la radiografía no se apreciaron cambios aunque en el lavado transtraqueal aparecieron *E. coli*.



Figura 7. Dos días después ya con un recuento de 16.300 neutrófilos/µl se hicieron evidentes las áreas de neumonía focal. En la radiografía se aprecia el lóbulo medio derecho consolidado.

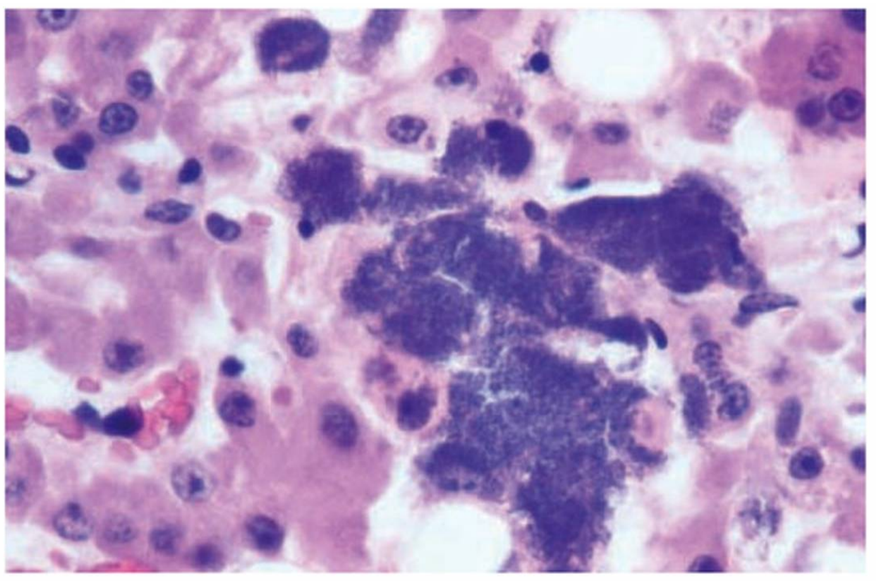


Figura 8. Corte histológico obtenido de un gato muerto por sepsis secundaria a neutropenia. Se puede apreciar la colonia de bacterias en el hígado.

- **Neutropénicos y sintomáticos:**
  (neutrófilos < 500/µl y pirexia > 40 ºC)
  - Es una emergencia.
  - Se debe coger una vía intravenosa para administrar fluidos y antibióticos.
  - Es necesario localizar el foco séptico (habitualmente neumonía).
  - En esta ocasión es imprescindible parar la quimioterapia salvo en el caso de los corticoesteroides, que hay que reducirlos progresivamente para evitar un síndrome de Addison.
  - Se debe obtener un hematocrito, una bioquímica y un análisis de orina para cultivo bacteriano, evitando la cistocentesis si el animal está trombocitopénico para no desencadenar hemorragias.
  - La selección de antibióticos puede ser empírica (frente a gramnegativos que son los principales candidatos) o se puede tomar una muestra para cultivo y antibiograma (se pueden obtener dos o tres series de muestras sanguíneas para cultivo en aerobiosis y anaerobiosis y antibiogramas, aunque esto será para un tratamiento a largo plazo). El tratamiento se suspenderá cuando el paciente normalice sus leucocitos.

Procedimiento seguido en la *Ohio State University* (OSU) principalmente frente a enterobacterias y estafilococos que son los más frecuentes:

- **Enrofloxacina**: 5-10 mg/kg vía IV, cada 24 horas.
- **Ampicilina**: 22 mg/kg vía IV, cada 8 horas.
- **Monitorización de la temperatura** que puede subir tras el tratamiento debido a una endotoxemia y control de los signos clínicos.

  - Se da el alta cuando desaparecen los signos y los recuentos se normalizan (en unas 72-96 horas).
  - Tratamiento ambulatorio de sulfa-trimetoprim por vía oral en dosis de 13-15 mg/kg cada 12 horas, o enrofloxacina 5-10 mg/kg vía IV cada 24 horas, durante 5-7 días.
  - Reinstaurar la quimioterapia disminuyendo la dosis un 15-20%.

Los agentes patógenos más frecuentes aislados en pacientes febriles no neutropénicos suelen ser:

- *Streptococcus* spp.
- *Staphylococcus* spp.
- *Enterobacter* spp.
- *Klebsiella* spp.
- *Escherichia coli.*

Los agentes patógenos más frecuentes aislados en pacientes febriles neutropénicos suelen ser:

- *Klebsiella* spp.
- *Escherichia coli.*
- *Staphylococcus* spp.

Como regla general, los pacientes en quimioterapia suelen poseer títulos de anticuerpos vacunales protectores por lo que deberían seguir siendo vacunados. El uso de vacunas vivas modificadas es más controvertido, ya que existe la posibilidad de desencadenar la enfermedad por la inmunodepresión del animal.

Monitorización recomendada en pacientes con tratamiento de quimioterapia:

- Cada semana o cada dos semanas (según el protocolo quimioterápico) conviene realizar un hemograma completo.
- Se debe interrumpir el tratamiento si el recuento de neutrófilos cae por debajo de 1.500-2.000/µl o

si las plaquetas bajan de 50.000/µl durante una a tres administraciones (dependiendo del fármaco).
- Reinstaurar la terapia al volver a valores normales administrando un 75% de la dosis inicial, incrementándola en las siguientes dos o tres semanas hasta llegar a la dosis total o una dosis que no produzca citopenias marcadas.

Hay que tener en cuenta que interrumpir la terapia es contraproducente para el pronóstico de la enfermedad tumoral por lo que se debe llegar a un equilibrio.

Toxicidad gastrointestinal

Es mucho menos común que la mielosupresión y mucho menos frecuente que en la especie humana, suele ser de corta duración y se puede manejar sin necesidad de hospitalización.

Se manifiesta en dos presentaciones: náuseas y vómitos y gastroenterocolitis.

En lo que respecta a las **náuseas y vómitos**:
- En perros es común que se manifiesten estos signos con dacarbacina, procarbacina, doxorrubicina, cisplatino, actinomicina D o 5-fluorouracilo.
- En gatos es común con ciclofosfamida o doxorrubicina. La anorexia es una manifestación de náusea; la ciproheptadina en dosis de 1-2 mg/gato vía oral cada 12-24 horas es efectiva en estos casos.
- Prevención: administrar el quimioterápico por infusión intravenosa lenta para prevenir.
- Tratamiento: administrar antieméticos:
  - Metoclopramida: 0,1-0,3 mg/kg, VO, SC, IV cada 8 horas.
  - Ondansetrón: 0,1 mg/kg IV o VO antes de la quimioterapia y cada 6 horas después.
  - Butorfanol: 0,1-0,4 mg/kg IV cada 6-8 horas.
  - Maropitant: 2 mg/kg VO cada 24 horas.

En cuanto a la **gastroenterocolitis**:
- Es común en quimioterapias con metotrexato, 5-fluorouracilo, doxorrubicina o actinomicina D.
- Razas predispuestas: Collie, Shetland, West Highland White Terrier.
- Signos: habitualmente de 3 a 7 días después de la administración aparece una colitis hemorrágica.
- Prevención/tratamiento: subsalicilato de bismuto.

Reacciones de hipersensibilidad

En perros que reciben un tratamiento parenteral con L-asparaginasa o doxorrubicina pueden aparecer ocasionalmente reacciones de hipersensibilidad tipo I y son comunes en perros tratados con etopósido vía IV o paclitaxel (comercializado como Taxol) debido a su agente disolvente (Tween 80). Como alternativa existe la posibilidad de administrar con seguridad el etopósido por vía oral en perros.

La reacción frente a la doxorrubicina no parece ser una verdadera reacción de hipersensibilidad ya que este agente puede producir una desgranulación directa de los mastocitos independientemente de la inmunoglobulina E.

Los signos clínicos manifestados en los perros con este tipo de reacciones son principalmente cutáneos y gastrointestinales. Los signos típicos aparecen durante la administración del agente o poco después de la misma e incluyen movimientos de la cabeza (por prurito en el oído), urticaria generalizada y eritema, desasosiego, vómitos o diarrea ocasionales y, rara vez, colapso producido por la hipotensión.

En los gatos las reacciones de hipersensibilidad son muy poco frecuentes.

La mayoría de las reacciones anafilácticas sistémicas pueden evitarse tratando al paciente con antihistamínicos H_1 (difenhidramina IM en dosis de 1 a 2 mg/kg 20 o 30 minutos antes de la administración del fármaco) y administrando ciertos agentes quimioterápicos como la L-asparaginasa vía SC o IM más que por vía IV. Si no se puede administrar por otra vía (como la doxorrubicina) debería diluirse y administrarse vía IV en infusión lenta.

El tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad agudas pasa por la interrupción de la terapia inicial con el fármaco y la administración de antihistamínicos H_1 como la difenhidramina (0,2 a 0,5 mg/kg en infusión IV lenta), fosfato sódico de dexametasona (1 a 2 mg/kg IV) y fluidos si es necesario. Si la reacción sistémica es grave se debe administrar epinefrina en dosis de 0,1 a 0,3 ml de una solución 1:1.000, vía IM o IV. Una vez que la reacción remite (y si era leve) se puede proseguir con la administración de determinados fármacos, tales como la doxorrubicina.

Los antihistamínicos H_1 vía IV en gatos pueden producir depresión aguda del sistema nervioso central y apnea.

Toxicidad dermatológica

Es muy poco común, pero se pueden presentar tres tipos de toxicidad: necrosis tisular, alopecia e hiperpigmentación.

Necrosis tisular

La necrosis tisular se produce generalmente por la extravasación del fármaco. La patogenia no es muy conocida, se cree que está mediada por la liberación de radicales libres. Es común con alcaloides de la vinca, actinomicina D, o doxorrubicina. Es extremadamente rara en gatos. Los efectos varían según los fármacos (figs. 9-12):

- Con vincristina o actinomicina D se produce inflamación y necrosis durante la primera semana.
- Con doxorrubicina ocurre durante la segunda semana y persiste hasta cuatro meses.

Para evitar accidentes conviene utilizar siempre catéteres intravenosos o mariposas. En algunos pacientes como los Golden Retriever estos fármacos pueden producir un intenso prurito local incluso administrados vía IV, por lo que se aconseja vendar la zona o usar collares isabelinos para evitar las autolesiones tras la administración.



Figura 9. Lesiones por vincristina.



Figuras 10 y 11. Lesiones por doxorrubicina.



Figura 12. Lesiones por actinomicina D.

Recomendaciones generales en caso de extravasación:

- No retirar el catéter IV.
- Administrar 10-50 ml de solución salina estéril a través del catéter.
- Con una aguja del calibre 25 G administrar 10-20 ml de solución salina estéril en el área afectada.
- Inocular 1,4 mg de fosfato de dexametasona sódica vía SC en el área afectada para estabilizar las membranas lisosómicas y plasmáticas.
- Aplicar compresas frías en el área durante 48-72 horas para producir vasoconstricción y así limitar la diseminación del fármaco y disminuir el metabolismo tisular local.

No hay antídoto para la vincristina o la actinomicina D. Para la doxorrubicina se puede administrar dexrazoxano (5:1 con relación a la dosis de doxorrubicina utilizada) dentro de las primeras 6-8 horas posteriores a la extravasación. El carvedilol puede minimizar esta toxicidad (en una dosis de 0,1 a 0,4 mg/kg cada 12-14 horas).

Los signos clínicos son: dolor, prurito, eritema, dermatitis húmeda y necrosis del área afectada; la zona puede perder la piel.

Alopecia o retardo de crecimiento del pelo

Afecta a las células en rápida replicación, por lo que las células en fase anágena del ciclo celular del pelo son las más afectadas. Aparece en ciertas razas lanudas como Schnauzer, Caniche, Kerry Blue Terrier, etc. Los fármacos relacionados son la ciclofosfamida, doxorrubicina (fig. 13), 5-fluorouracilo, 6-tioguanina e hidroxiurea.

La alopecia suele corregirse al interrumpir la quimioterapia.

Hiperpigmentación

Es rara en perros y extremadamente rara en gatos. La hiperpigmentación cutánea puede producirse en perros en tratamiento con doxorrubicina (fig. 14) o bleomicina y suele afectar a la cara, abdomen ventral o a los flancos.

Pancreatitis

Se han descrito algunos casos de pancreatitis en perros (no en gatos) en tratamiento con L-asparaginasa o combinados como el COAP (ciclofosfamida, vincristina, arabinósido de citosina y prednisona), el ADIC (doxorrubicina, dacarbacina) o el VAC (vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida).



Figura 13. Schnauzer en tratamiento con doxorrubicina.

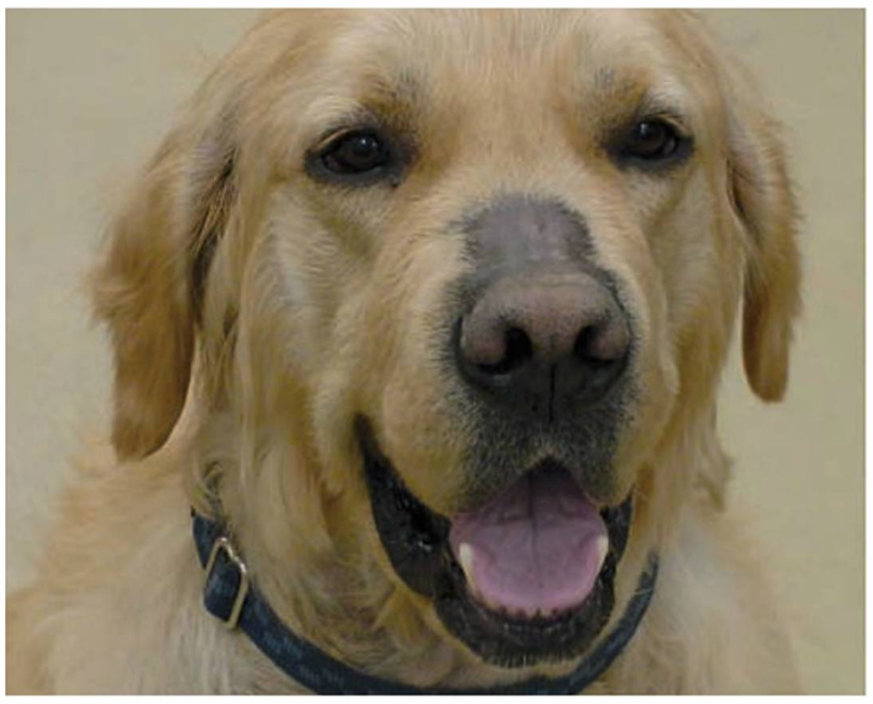


Figura 14. Golden Retriever en tratamiento con doxorrubicina.

Los signos clínicos que suelen comenzar tras 1-5 días de tratamiento incluyen anorexia, vómitos y depresión. Con tratamiento de fluidoterapia vía IV durante 3-10 días los signos suelen resolverse.

La prevención es difícil, pasaría por evitar el uso de L-asparaginasa en pacientes con alto riesgo de padecer pancreatitis (perras obesas de edad media o avanzada). Conviene también administrar una dieta baja en grasas a los perros que vayan a recibir fármacos que puedan desencadenar una pancreatitis.

Toxicidad cardiaca

Ocurre principalmente con la administración crónica de doxorrubicina y puede producir una cardiomiopatía dilatada irreversible. Las dosis empiezan a ser acumulativas aproximadamente en cantidades superiores a 180 mg/m^2 pero se puede prevenir con ciertas precauciones:

- Evitar su uso en pacientes con alteraciones cardiacas de ritmo o contractilidad, controlar con ecocardiografía la contractilidad cada 3 ciclos de doxorrubicina.
- Esta toxicidad se relaciona con la concentración máxima en plasma, por lo tanto conviene administrarla diluida y en infusión lenta: 0,5 mg/ml durante 20-30 minutos.
- El dexrazoxano y el carvedilol minimizan la probabilidad de desarrollar cardiomiopatía.
- Se pueden producir arritmias durante la administración. Se recomienda realizar una ecocardiografía y medir la fracción de acortamiento antes de empezar y después de tres dosis. Si la fracción de acortamiento disminuye, se debe parar la administración o administrar carvedilol (0,1-0,4 mg/kg VO cada 12-24 horas).

Urotoxicidad

Es muy rara en pequeños animales y entre las alteraciones descritas encontramos la nefrotoxicidad y la cistitis hemorrágica estéril. Algunos perros pueden desarrollar también carcinoma de células de transición bajo terapia crónica con ciclofosfamida.

La nefrotoxicidad puede ser desencadenada por la doxorrubicina en gatos (aunque es extremadamente rara) y el cisplatino o el metotrexato en perros.

Hay que tener especial precaución en los pacientes que toman otros fármacos nefrotóxicos, la diuresis forzada en algunos casos ayuda a reducir la incidencia de este tipo de toxicidad.

La cistitis hemorrágica estéril es muy común en terapias crónicas con ciclofosfamida en perros. La presentación ocasionalmente es aguda, como una cistitis hemorrágica con urocultivo negativo.

La administración concurrente de corticoesteroides o furosemida (2 mg/kg cada 12 horas) puede disminuir el riesgo de urotoxicidad al forzar la diuresis y reducir la inflamación de la pared vesical; salar la comida también es otro remedio casero que puede ayudar.

Si se produce la cistitis hemorrágica hay que detener la administración de ciclofosfamida y nunca utilizar el fármaco de nuevo.

El tratamiento en caso de urotoxicidad sería:

- Furosemida (2 mg/kg cada 12 horas).
- Antibióticos (sulfa-trimetoprim: 13-15 mg/kg cada 12 horas; cefalexina: 22 mg/kg cada 12 horas) para evitar las infecciones bacterianas secundarias.
- Corticoesteroides (prednisona 0,5 mg/kg vía oral cada 12 horas) que disminuyen la inflamación de la pared vesical y favorecen la diuresis.
- La instilación intravesical de DMSO (dimetilsulfóxido) puede ser necesaria en casos graves.
- También la instilación intravesical de formol al 1% en agua puede ayudar.

Hepatotoxicidad

Ocurre en muy raras ocasiones. Los fármacos potencialmente hepatotóxicos en quimioterapia son los corticoesteroides en perros, el metotrexato, la ciclofosfamida, la lomustina y la azatioprina.

En la práctica, el único fármaco que produce hepatotoxicidad relevante es la lomustina y aun así mantiene una baja prevalencia: menos del 10% de casos de hepatotoxicidad en perros con linfoma o tumores de mastocitos tratados con lomustina según estudios recientes.

Se han detectado incrementos marcados de la enzima alanina-aminotransferasa (ALT) (> 1.000 UI/l) y ligeros de la fosfatasa alcalina (ALP) (< 500 UI/l) a las tres semanas del comienzo del tratamiento con lomustina en perros con mastocitomas o meningoencefalitis granulomatosa. Estas concentraciones de ALT y ALP disminuyeron al espaciar las dosis y reducir las dosis individuales. Algunos hepatoprotectores parecen disminuir la incidencia de esta toxicidad en perros tratados con lomustina.

Otras toxicidades

La neurotoxicidad es muy rara en este tipo de fármacos salvo la provocada por el 5-fluorouracilo en gatos, por lo que se recomienda no utilizar este fármaco en la especie felina. Lo mismo ocurre en los gatos con la toxicidad pulmonar por cisplatino, razón por la que tampoco debe emplearse este fármaco en esta especie.

Coagulación intravascular diseminada

Con las siglas CID se denomina a la coagulación intravascular diseminada, antiguamente denominada coagulopatía por consumo. No es una alteración primaria sino un síndrome secundario a una variedad de patologías.

Es mucho más común en perros que en gatos, sobre todo en su forma aguda; no tiene por qué ser una condición tan mórbida como comúnmente se considera si se diagnostica y trata de forma correcta.

Distintos estudios muestran una tasa de mortalidad mucho más baja de lo que cabría esperar, con rangos de hasta 30% e incluso 50% de supervivencia.

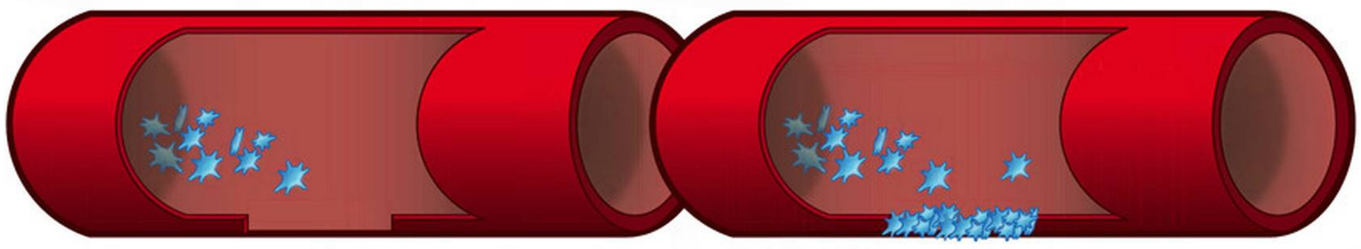
La mayoría de los pacientes con CID mueren a consecuencia de trombosis y disfunción orgánica.

Fisiología

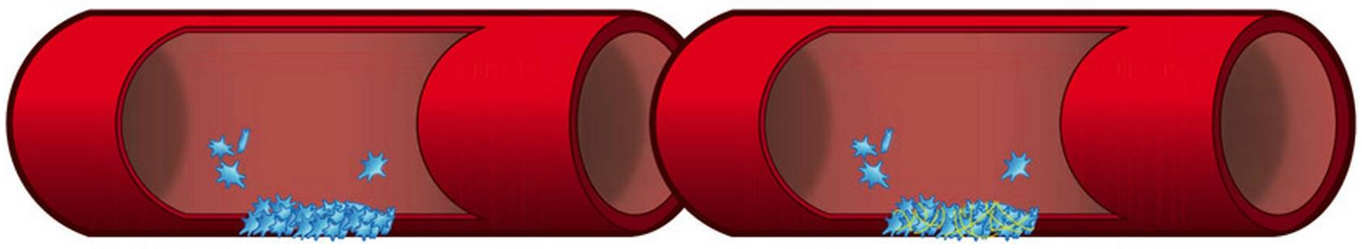
La fisiología normal de la coagulación es muy sencilla. En condiciones normales, la coagulación o hemostasia sigue tres fases principales (fig. 15).

Figura 15. Fases del proceso de hemostasia.

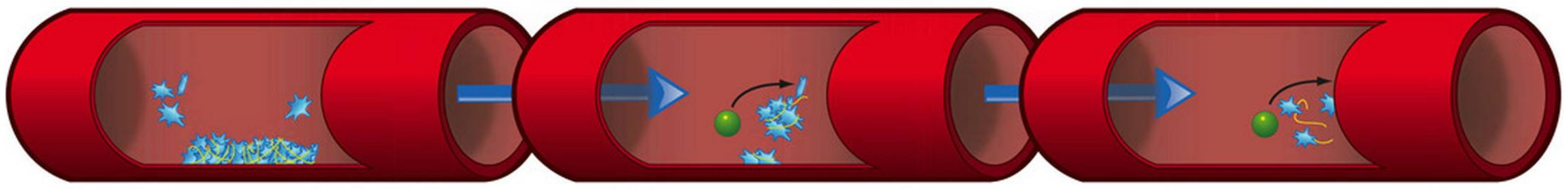
1 Durante la hemostasia primaria se forma un tapón de plaquetas.



2 Durante la fase secundaria se concluye la formación del trombo por la adhesión de esas plaquetas mediante membranas de fibrina.



3 La tercera fase es la fibrinólisis mediante la cual se destruye el trombo una vez los mecanismos de reparación del vaso han concluido.



En un proceso hemostático fisiológicamente correcto debe existir un equilibrio entre los procesos de hemorragia y trombosis.

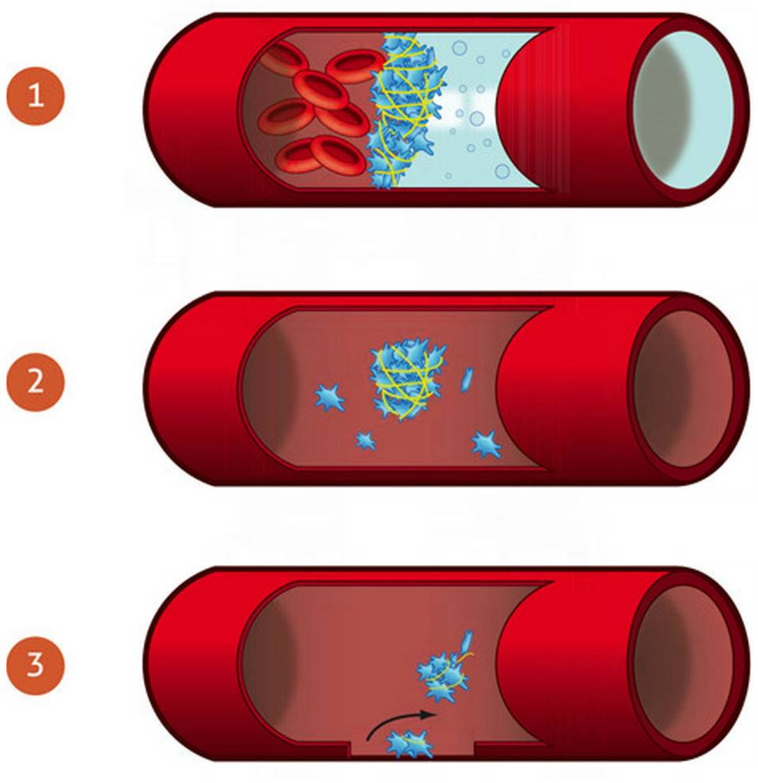
Patogenia

Los factores desencadenantes son la activación de los factores de coagulación, la activación de las plaquetas y el daño endotelial. Todo ello produce la coagulación intravascular.



El proceso de la coagulación intravascular diseminada se podría resumir en tres puntos clave:

1. La trombosis microvascular produce isquemia e impide el paso de sangre en algunos vasos.
2. El proceso anterior consume los factores de coagulación.
3. Cuando se activa la fibrinólisis se desencadena una hemorragia paradójica consecuencia de la rotura de los coágulos y la reapertura de ciertas lesiones vasculares.



Una vez activada se desencadena la trombosis microvascular, aparece la isquemia, se consumen los factores de coagulación y se activa la fibrinólisis desencadenando una hemorragia paradójica.

Etiopatogenia

Roger Bick (1992) definió este síndrome como: "Un mecanismo intermedio asociado con entidades clínicas bien definidas".

Existen diversas condiciones que se asocian comúnmente a la aparición de CID:

- Unas contribuyen a la aparición de la CID mediante una activación exacerbada de la coagulación como los hemangiosarcomas, las pancreatitis, los traumatismos o las hemólisis autoinmunes.
- Otras actúan mediante la exacerbación de la actividad plaquetaria como las infecciones víricas (PIF), procesos sépticos, etc.
- Finalmente están aquellas que contribuyen a la CID produciendo daño endotelial como la electrocución, los golpes de calor o las infecciones.

¿Qué patologías pueden desencadenar una CID? Esto depende de la especie. Algunas de las patologías desencadenantes son también mucho más comunes en perros que en gatos (ver tabla 1).

Tabla 1. Porcentaje de incidencia de CID de diversas patologías en perro y gato.

Perro	
Enfermedad	**Incidencia**
Hígado	14%
Tumores	18%
Infecciones	10%
Enfermedades inmunomediadas	10%
Dilatación-torsión gástrica	6%
Pancreatitis	4%

Gato	
Enfermedad	**Incidencia**
Hígado	33%
Tumores	29%
Infecciones	19%

Presentación clínica

Se manifiesta de dos formas:

- **Cuadro crónico (subclínico):** el paciente presenta aquellos signos clínicos característicos de la enfermedad primaria.
- **Cuadro agudo (fulminante):** independientemente de la patogénesis que se haya producido, los pacientes con CID aguda normalmente son presentados a la clínica con profusas hemorragias espontáneas tanto primarias (petequias, equimosis, hemorragias en mucosas) como secundarias (sangre en cavidades corporales). También existen evidencias tanto clínicas como clinicopatológicas de disfunción de órganos (alteraciones bioquímicas, arritmias, etc.) (figs. 16 y 17).

La CID es mucho más común en perros que en gatos, especialmente el cuadro agudo.

Pruebas diagnósticas

Se basan en el diagnóstico en perros ya que la CID en la especie felina es muy rara.

Hematología

Los hallazgos hematológicos que se pueden encontrar son los siguientes:

- Anemia hemolítica normalmente regenerativa, aunque con la cronicidad de algunos casos puede convertirse en no regenerativa.
- Hemoglobinemia debida a la hemólisis intravascular.
- Esquistocitosis (o fragmentos de eritrocitos).
- Trombocitopenia.
- Reticulocitosis o, en casos raros, neutropenia.

Bioquímica

Los análisis bioquímicos indican:

- Hiperbilirrubinemia debida tanto a la hemólisis como a la trombosis hepática.
- Azotemia/hiperfosfatemia si existe microtrombosis renal grave.
- Incremento en la actividad de enzimas hepáticas.
- Panhipoproteinemia si existe una hemorragia grave.
- Niveles altos de hidróxido de carbono debidos a la acidosis metabólica.



Figura 16. Perro con CID.



Figura 17. Gato con CID.

Urianálisis

Las muestras de orina en pacientes con CID aguda no deben obtenerse mediante cistocentesis debido al riesgo de hemorragia intravesical o intraparietal. Los hallazgos que se pueden apreciar son:

- Hemoglobinuria.
- Bilirrubinuria.
- Ocasionalmente proteinuria y cilindruria.

Electrocardiograma

En el electrocardiograma se apreciarán arritmias en forma de contracciones multifocales ventriculares prematuras.

Histopatología

En el tejido la CID provoca una necrosis tisular debida a la isquemia producida por la trombosis.

Estudio de la hemostasia

En primer lugar se debe recoger la sangre en un tubo con anticoagulante para evaluar los componentes uno por uno de forma independiente. Debemos preguntarnos cómo interpretar esos datos para que tengan relevancia desde un punto de vista clínico. A continuación se muestran diferentes pruebas que pueden alterarse en esta situación.

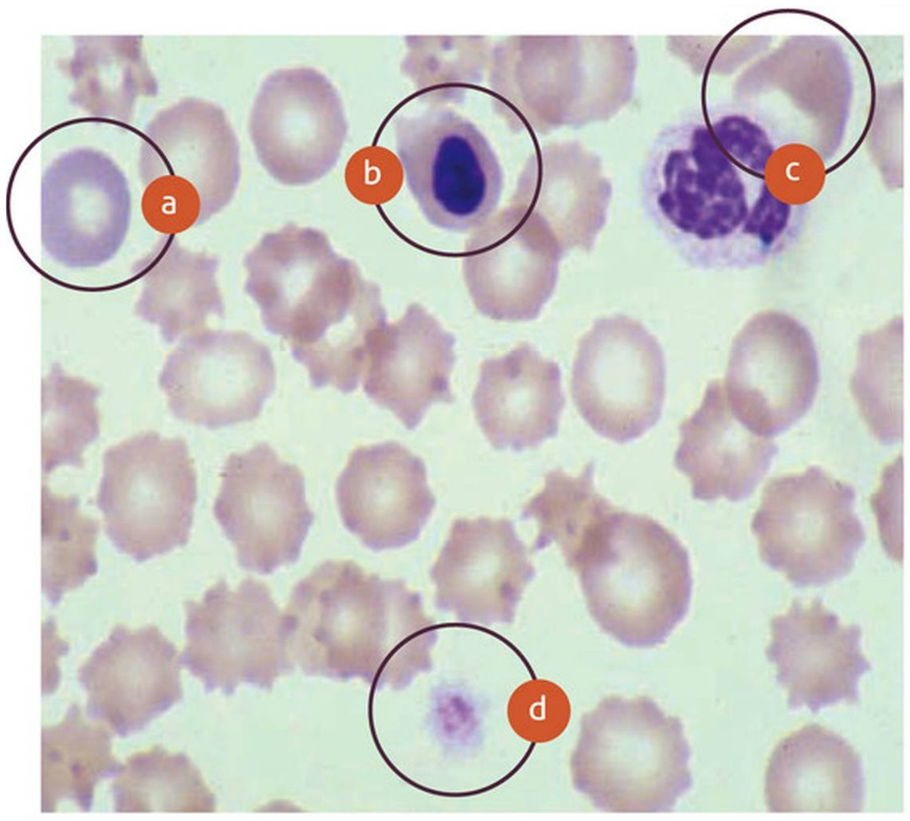


Figura 18. Frotis sanguíneo en el que se observan precursores eritrocitarios (a y b), esquistocitos (c) y trombocitopenia (d).

Pruebas para el estudio de la hemostasia

- Frotis (fig. 18)
  - Signos de regeneración (precursores eritrocitarios).
  - Esquistocitos fácilmente localizables en un frotis (fig. 19).
  - Trombocitopenia.
- TP/TTPA
  - TP (tiempo de protrombina) prolongado.
  - TTPA (tiempo de tromboplastina parcial activada) prolongado.
- Antitrombina (AT)
  - Concentración baja de AT.
- Plaquetas
  - Trombocitopenia.
- PDF/dímero D
  - Las pruebas para PDF (medida de los productos de la degradación del fibrinógeno)/dímero D son positivas y se encuentran concentraciones de fibrinógeno normales o bajas.
- Fibrinólisis
  - Mediante un TEG (tromboelastógrafo) se puede hallar hipo o hipercoagulabilidad y, en algunos casos, niveles altos de fibrinólisis en estos pacientes.

Se puede considerar como diagnóstico definitivo el hecho de que, al menos, cuatro de estas características se encuentren presentes, sobre todo si se identifican esquistocitos en el frotis.

Figura 19. Formación de esquistocitos.



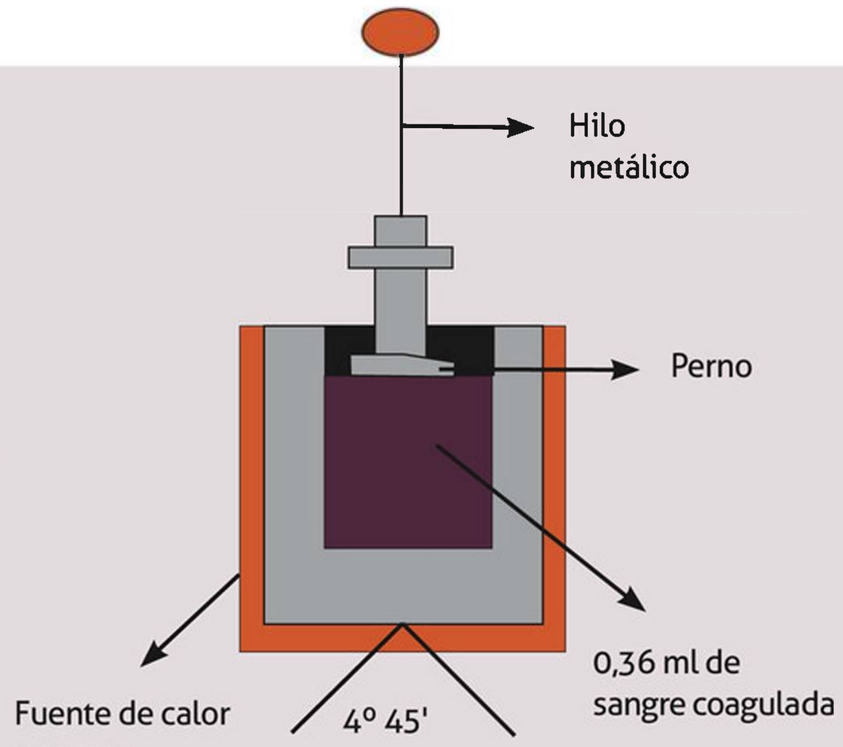
El mecanismo de hemostasia es extremadamente complejo.

Todos estos factores (TP, TTPA, TCA, TT, niveles de fibrinógeno, etc.) dejan de medirse en la primera fase de la coagulación, en el momento que se forma el primer coágulo, ignorando su cinética hasta alcanzar su fuerza máxima, su fuerza final y su disolución. En resumen, los parámetros de los test de coagulación convencionales miden el punto final estático de la coagulación de la sangre, pero no confieren información de la dinámica de formación del coágulo, su fuerza o su estabilidad. Con este fin se diseñó el **tromboelastógrafo** (fig. 20).

Figura 20. Tromboelastógrafo.



Es un instrumento diseñado para estudiar la cinética de formación y estabilidad de un coágulo. Tan sólo necesita 0,36 ml de sangre coagulada.



El tromboelatógrafo mide sobre una muestra de sangre todo el proceso de coagulación, desde la formación del coágulo hasta la fibrinólisis, y ofrece información clínica útil en aproximadamente 30 minutos. El instrumento está compuesto por una cubeta con la muestra de sangre mantenida a temperatura fisiológica y sometida a una rotación sobre un eje formando un ángulo de 4º45´. La parte superior está compuesta por un perno unido a un transductor que recoge las variaciones de la oscilación a medida que se forma y rompe el coágulo. Estos parámetros son utilizados para realizar el tromboelastograma.

Las variaciones de dichos parámetros ayudan a detectar problemas de coagulación de una manera específica:

- **R:** heparina o deficiencia de factores de coagulación.
- **K, ángulo α:** trombocitopenia, disfunción plaquetaria, deficiencia de fibrina.
- **MA:** anormalidades en la concentración de fibrinógeno, recuento de plaquetas, funcionalidad plaquetaria, factores VIII y XIII.
- **CLT y 30 min:** fibrinólisis alterada.

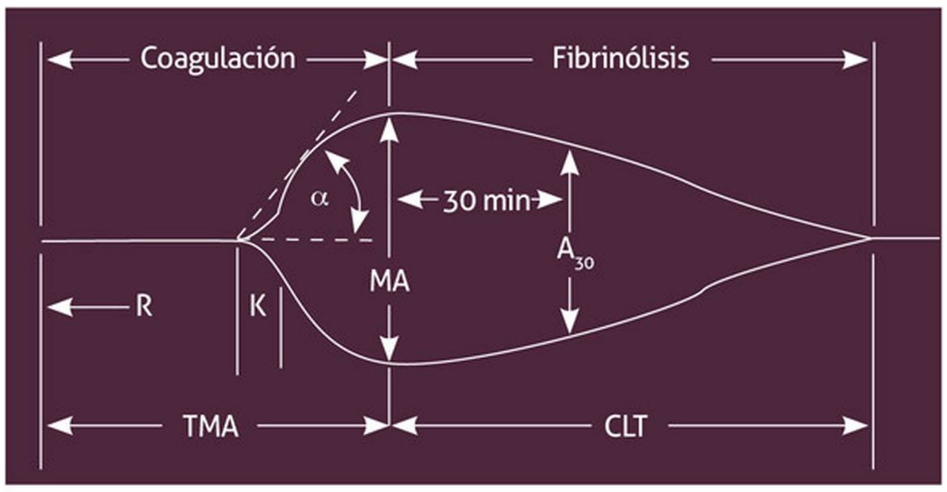


Figura 21. Esquema que representa la gráfica de coagulación y fibrinólisis en un tromboelastógrafo.

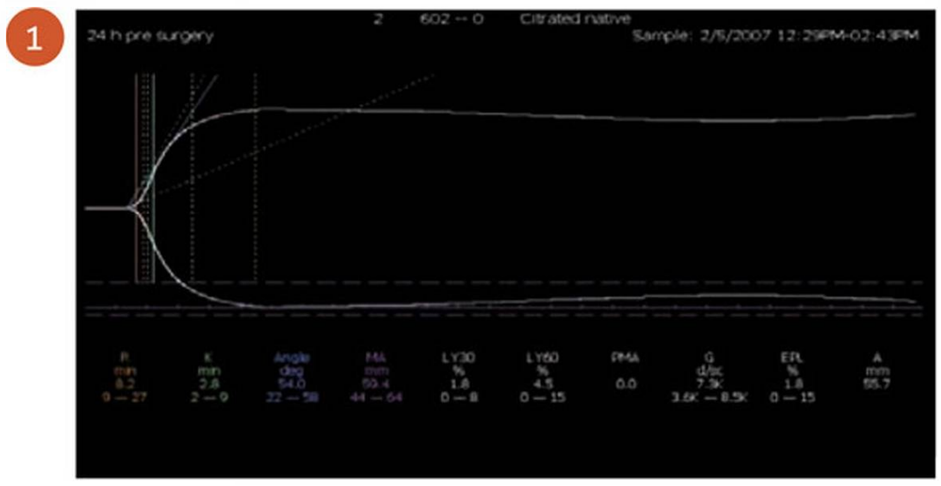
Variables del tromboelastograma:
R: tiempo de reacción hasta el comienzo de formación del coágulo.
K: tiempo de formación del coágulo.
Ángulo α : velocidad de formación del coágulo.
Amplitud Máxima (MA): fuerza máxima del coágulo y la fibrina.
A_{30}: amplitud a los 30 minutos.
TMA: tiempo de coagulación hasta MA.
CLT: tiempo de fibrinólisis desde MA hasta su disolución total.

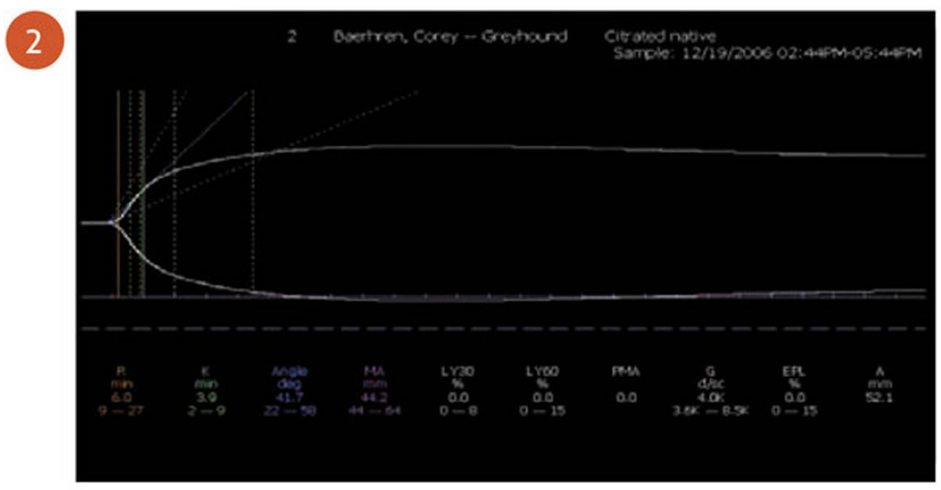
Para efectuar una evaluación clínica, lo más importante es determinar si el coágulo formado tiene la fuerza mecánica y estabilidad necesarias para hacer su trabajo, que es impedir la pérdida de sangre sin desencadenar una trombosis inadecuada.

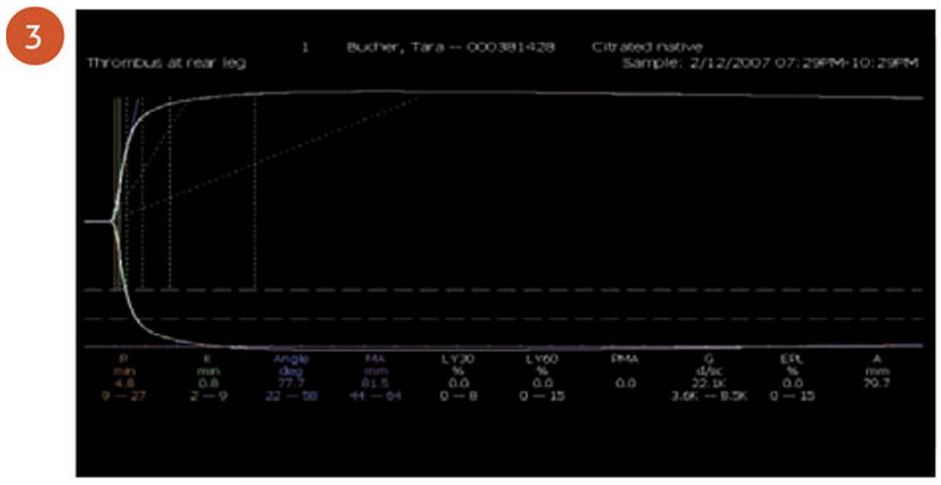
Este punto se ilustra en dos estudios, uno efectuado por Gravlee *et al*, que demuestra la incapacidad de las pruebas de coagulación convencionales para predecir la hemorragia, y el otro por Spies *et al*, que demuestra que el instrumento TEG es capaz de predecir con un alto porcentaje de probabilidad (87%) las coagulopatías después de llevar a cabo una derivación (*bypass*) cardiopulmonar.

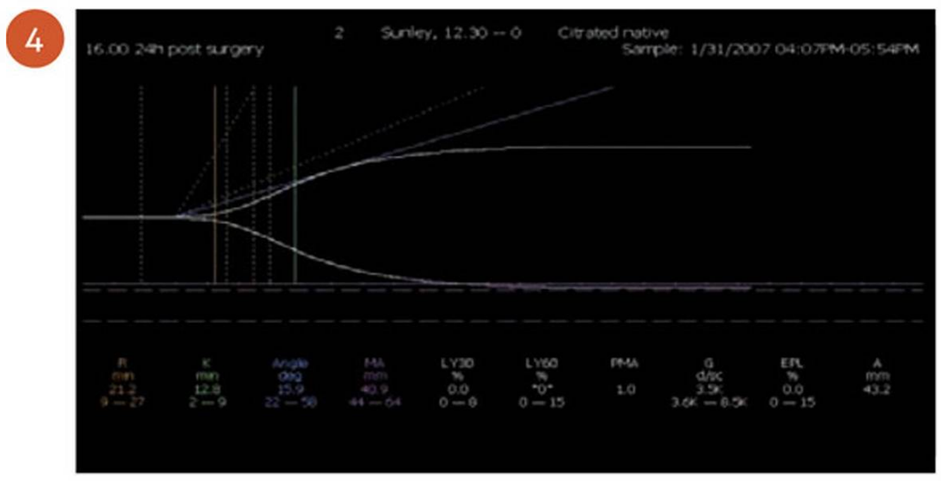
Veamos una serie de ejemplos:

- Perro sano. (1)
- Galgo Inglés (Greyhound) sano. (2)
- Hipercoagulabilidad. (3) La gráfica indica una velocidad de formación del coágulo grande (ángulo α amplio) resultado de un tiempo de formación del coágulo breve (K corto) y una fuerza máxima del coágulo y la fibrina grande (MA alto).
- Hipocoagulabilidad. (4) La gráfica muestra un tiempo prolongado de formación del coágulo (K largo) que se traduce en una baja velocidad de formación de éste (ángulo α agudo) y pone de manifiesto que el coágulo y la fibrina tienen una fuerza reducida (MA bajo).









Tratamiento

En 1988, Rodger Bick postuló lo siguiente: "La mayoría de los informes sobre tratamiento de CID se basan en ficción en vez de en hechos, y en emociones en

lugar de resultados clínicos". Sin embargo, hoy en día, gracias a un mejor conocimiento del síndrome podemos instaurar tratamientos mucho más acertados.

Si es posible, se debe eliminar la causa primaria de la CID. Por ejemplo los hemangiosarcomas hay que extraerlos quirúrgicamente y sus metástasis requieren quimioterapia. Si hay septicemia se debe tratar con antibioterapia. Las anemias hemolíticas se combatirán con inmunosupresores.

Si no es posible eliminar la causa primaria, como en electrocuciones, golpe de calor, pancreatitis, etc., se intentará detener el proceso de coagulación administrando antitrombina (AT). La heparina se puede utilizar en minidosis, dosis baja, dosis alta o nada (en la práctica: 50-75 UI/kg vía SC, cada 8 horas).

Conviene mantener una buena perfusión de los órganos mediante fluidoterapia adecuada para prevenir complicaciones secundarias. Paradójicamente, transfundir componentes como factores de coagulación, AT, eritrocitos o plaquetas puede exacerbar el cuadro.

Pronóstico

Se debe diferenciar si es una enfermedad primaria o CID. Aunque es una complicación muy grave, la mortalidad no es tan alta como se sospecha, hay hasta un 30-50% de supervivencia.

Hipercalcemia

La hipercalcemia es una alteración presente en muchos procesos neoplásicos, y es tanto un valor que orienta el diagnóstico como una complicación. A continuación se explica cómo interpretar esta alteración.

Se puede afirmar que existe hipercalcemia cuando el nivel de calcio sérico total es superior a 12 mg/dl. En los cachorros, es normal observar un incremento moderado del calcio (> 13 mg/dl) y del fósforo séricos (< 10 mg/dl), junto con un aumento de la fosfatasa alcalina, pero con niveles de BUN y de creatinina normales.

Interpretación de los niveles de calcio

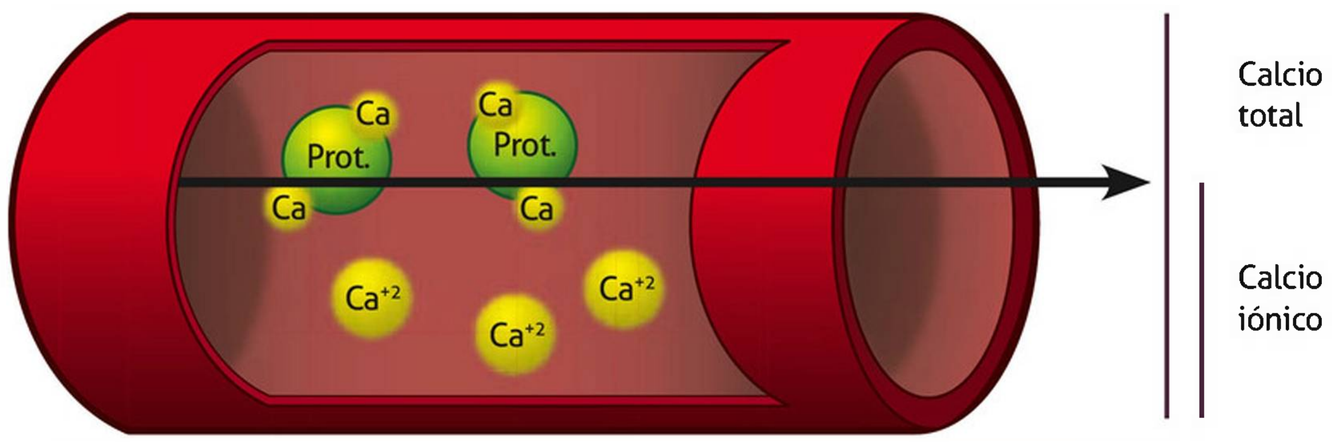
En el perro, las alteraciones de las proteínas plasmáticas afectan a los valores de calcio sérico total, mientras que el calcio ionizado no se ve afectado. Por tanto, para determinar el nivel de calcio sérico total, hay que medir a su vez los niveles séricos de albúmina o proteínas totales (fig. 22).

Fórmulas para determinar el nivel de calcio sérico corregido:

Ca^{+2} corregido (mg/dl) = Ca^{+2} sérico (mg/dl) - Albúmina sérica (g/dl) + 3,5

Ca^{+2} corregido (mg/dl) = Ca^{+2} sérico (mg/dl) - [0,4 x Proteínas séricas totales (g/dl)] + 3,3

Figura 22. En la sangre, el calcio se encuentra tanto unido a proteínas plasmáticas como libre en forma ionizada.



Es mejor la fórmula basada en la albúmina debido a que existe una relación más estrecha entre la albúmina sérica y el nivel de calcio total.

Alternativamente, algunos laboratorios determinan el nivel de calcio sérico ionizado, que es la fracción biológicamente activa, evitando así la influencia de las proteínas plasmáticas sobre el nivel de calcio sérico total. El manejo de las muestras en este caso es diferente así como la instrumentación utilizada. Hay que hacer además un ajuste del pH de la muestra (el calcio ionizado disminuye a medida que aumenta el pH) para asegurarnos de la precisión de esta determinación.

Signos clínicos de la hipercalcemia

En lo que respecta a los resultados bioquímicos, podemos relacionar los signos clínicos con los niveles de calcio séricos:

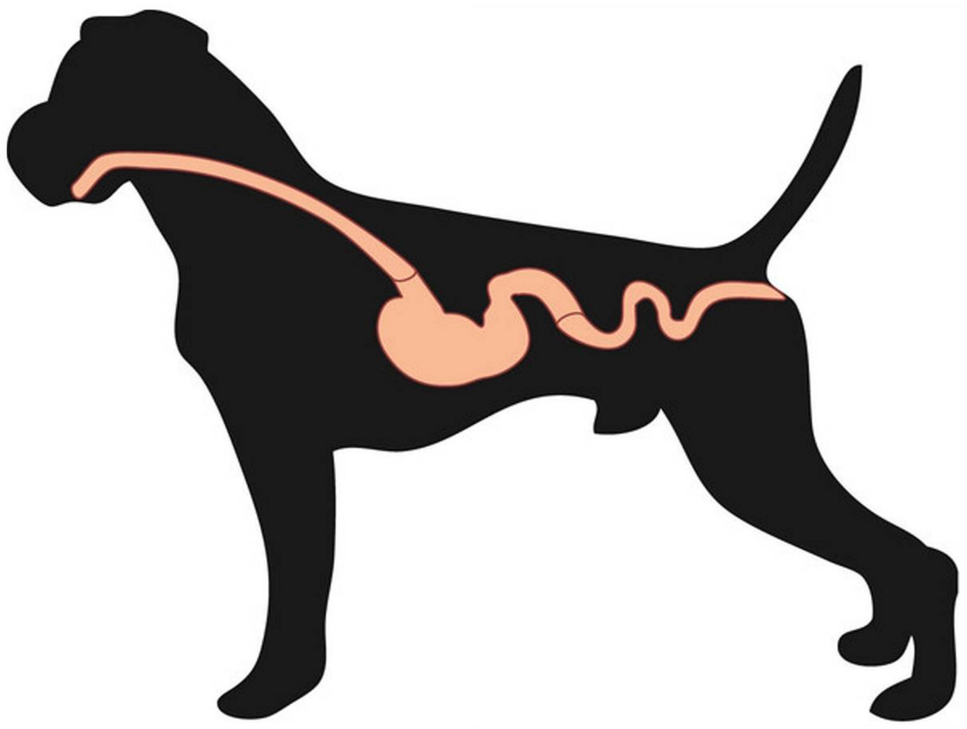
- **12-13 mg/dl:** no suele haber cuadro clínico.
- **> 14 mg/dl:** aparecen los signos clínicos.
- **> 18-20 mg/dl:** signos clínicos muy graves (arritmias cardiacas).

Los signos clínicos están relacionados con los sistemas renal, gastrointestinal, neuromuscular y cardiaco; su presencia y gravedad dependen de la magnitud, velocidad de inicio y duración de la hipercalcemia.

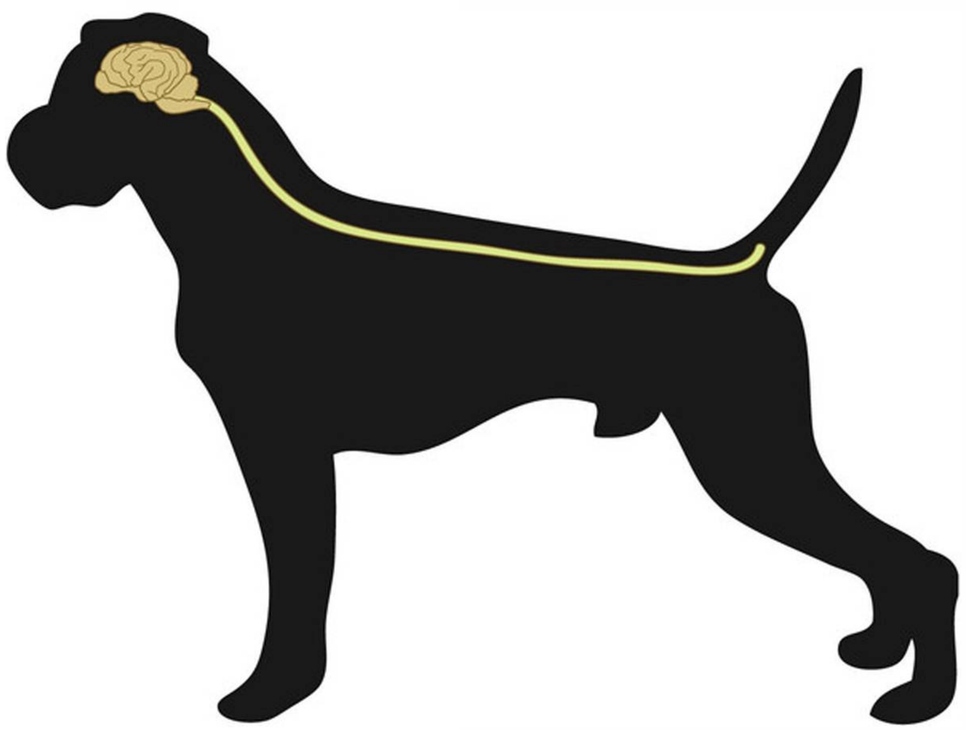
Las **alteraciones renales** dan lugar al síntoma más frecuente: poliuria/polidipsia.

Las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia por neoplasias son el resultado de la alteración de la función renal, desencadenando una diabetes insípida nefrógena (DIN). La hipercalcemia impide la unión de la hormona antidiurética (ADH) a sus receptores en los túbulos colectores, disminuyendo la reabsorción de agua libre y produciendo orina hipostenúrica. Así, inicialmente la hipercalcemia origina una poliuria funcional con polidipsia secundaria. Si la hipercalcemia es grave o persistente se puede llegar a azotemia e insuficiencia renal (Rosenthal, 2001; Ogilvie, 1996); sin embargo, esto rara vez ocurre en pacientes con cáncer.

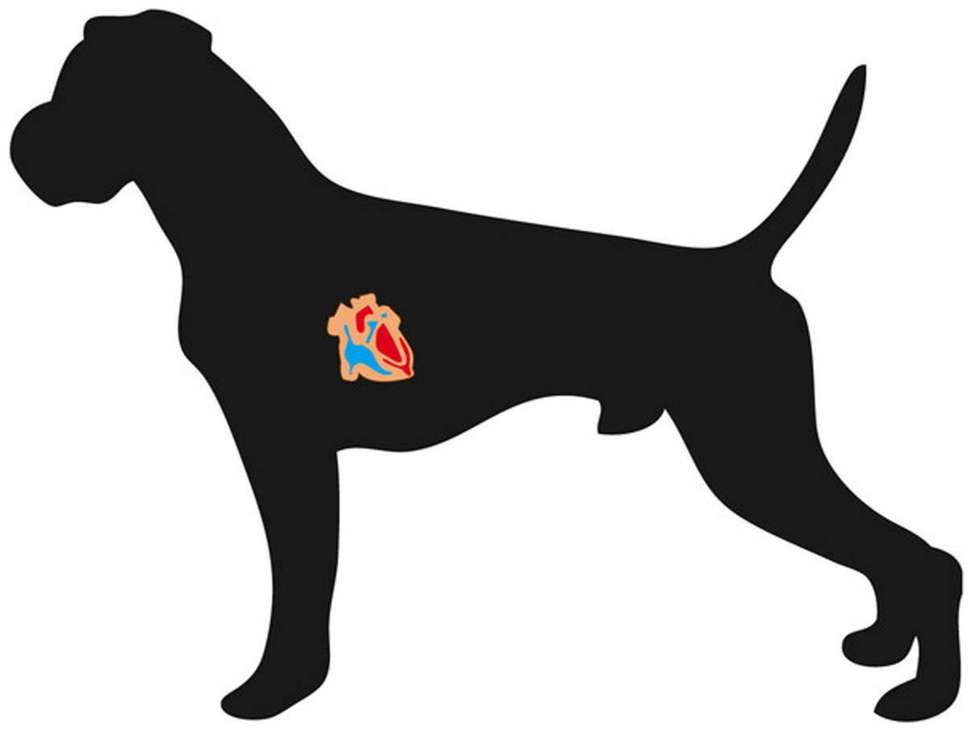
Los **signos clínicos gastrointestinales** serían: anorexia, vómitos, estreñimiento… La hipercalcemia disminuye el peristaltismo; cuando el perro bebe en exceso debido a la poliuria/polidipsia, habitualmente vomita el agua que ha bebido ya que el vaciamiento gástrico está comprometido.



En cuanto al **sistema neuromuscular** se aprecia: letargo, debilidad y, en raras ocasiones, ataques epileptiformes.



En el **corazón**, con hipercalcemias muy graves (> 18 mg/dl) pueden aparecer arritmias cardiacas, aunque no son frecuentes. Cuando existe hipercalcemia prolongada, puede aparecer en el ECG un intervalo PR prolongado y un intervalo QT acortado.



Diagnóstico diferencial

La hipercalcemia es relativamente frecuente en el perro pero rara en el gato; en general es resultado de un incremento en la reabsorción de calcio desde el hueso o el riñón o de un aumento en la absorción de calcio desde el tracto gastrointestinal.

El diagnóstico diferencial que nos plantearíamos en un perro con el calcio elevado sería:

- Toxicidad
- Hiperparatiroidismo
- Neoplasias
- Insuficiencia renal crónica
- Hipoadrenocorticismo

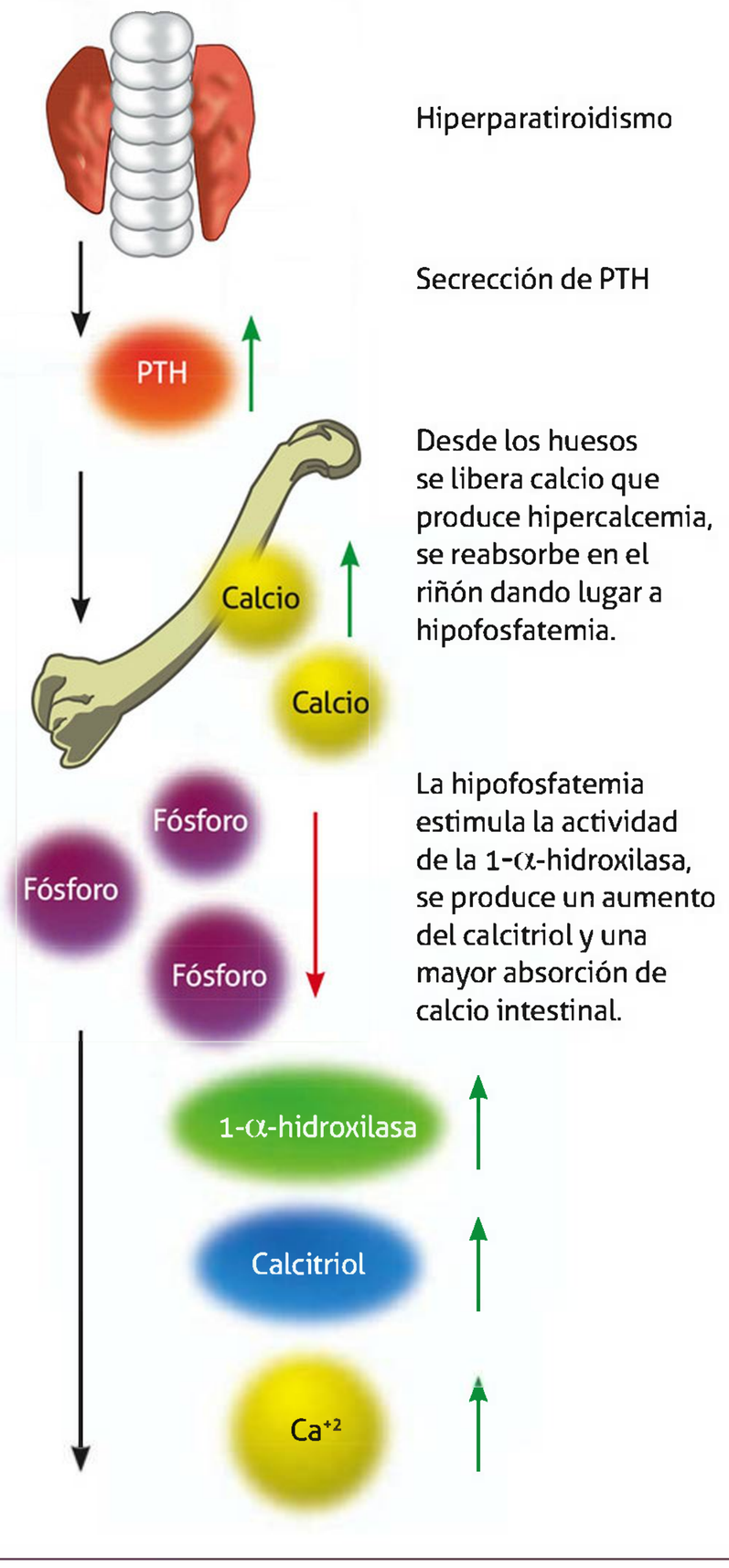
Toxicidad

El aumento del calcio sérico podría deberse a un exceso de vitamina D, calcipotrieno, etc.

Hiperparatiroidismo

Primario o secundario: las manifestaciones clínicas en el hiperparatiroidismo primario son parecidas y son las causadas por la hipercalcemia, por la presencia de cálculos urinarios o infecciones del tracto urinario inferior (fig. 23).

Figura 23. Esquema del proceso de incremento de calcio sérico en caso de hiperparatiroidismo.

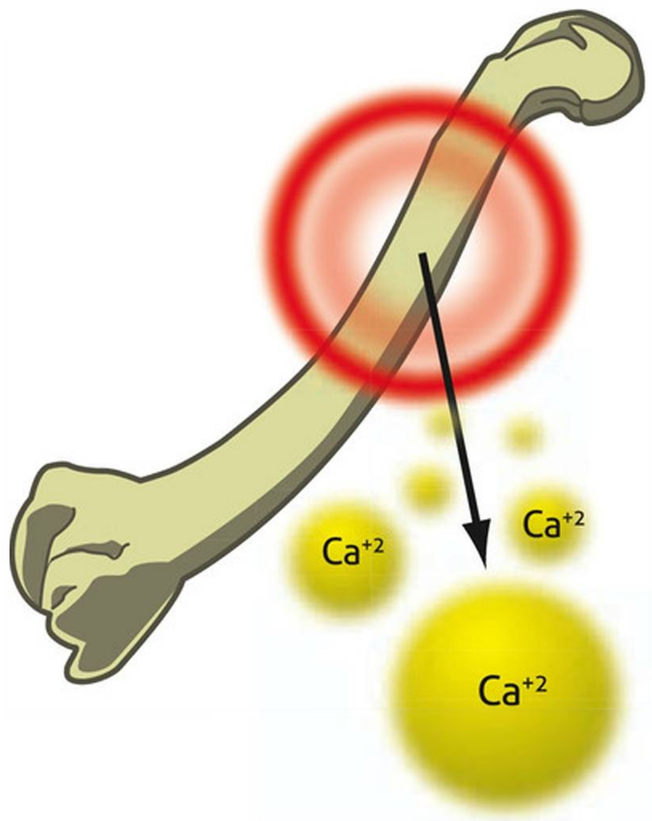


Neoplasias

La causa más común de hipercalcemia en el perro es la producida por neoplasias y puede ocurrir por las siguientes situaciones:

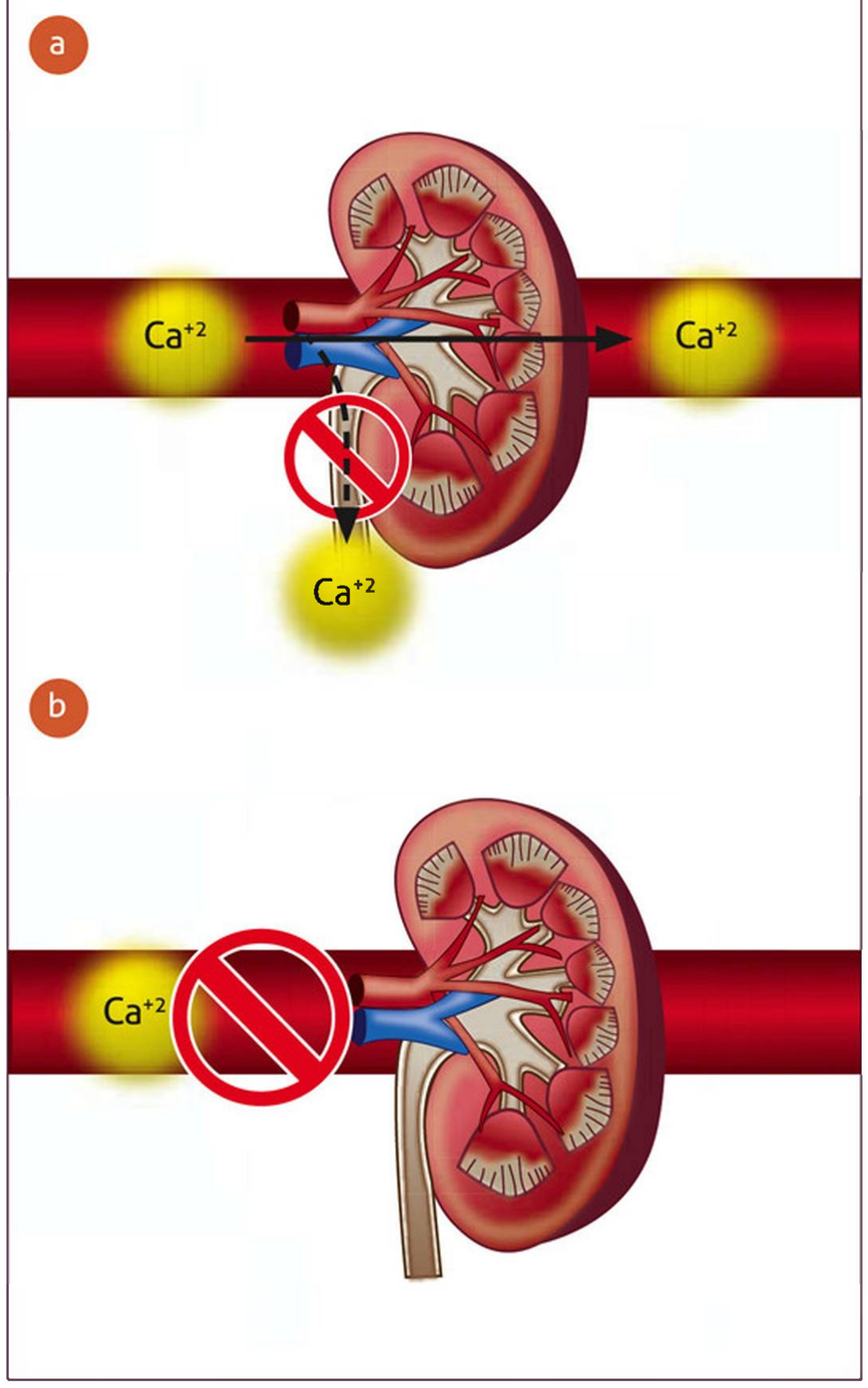
- El tumor produce sustancias como la hormona paratiroidea (PTH), péptidos relacionados con la PTH, 1,25-dihidroxivitamina D, citocinas (como la interleucina-1 y el factor de necrosis tumoral), prostaglandinas y factores humorales que estimulan la 1-α-hidroxilasa renal. Todas ellas promueven la actividad osteoclástica y la reabsorción renal de calcio.
- El tumor induce hipercalcemia por actividad osteolítica local tras haber metastastizado al hueso (fig. 24). Esto ocurre muy raras veces.

Figura 24. Las metástasis óseas pueden incrementar el calcio por la actividad osteolítica (con liberación de calcio).



- Excreción incorrecta del calcio debido a una filtración glomerular alterada o a la disminución del volumen plasmático por una deshidratación (fig. 25). Ésta es la opción menos común.

Figura 25. Una filtración glomerular alterada (a) o la disminución del volumen plasmático por una deshidratación (b) conllevan una incorrecta excreción del calcio.



Los tumores más frecuentes son: linfoma (de linfocitos T), carcinoma de sacos anales que se caracteriza por un aumento significativo de los niveles de calcio, mieloma, etc.

Ante la sospecha de un tumor que produzca hipercalcemia se deben plantear principalmente las siguientes pruebas: tacto rectal, radiografías torácicas (los linfomas de células T habitualmente se presentan con una masa mediastínica), radiografías abdominales y ecografía abdominal.

Insuficiencia renal crónica

La insuficiencia renal crónica puede desencadenar un hiperparatiroidismo secundario.

En los casos en los que aparece insuficiencia renal e hipercalcemia se plantean varias dudas:

- **¿Es una insuficiencia renal primaria que ha desencadenado la hipercalcemia?** En el perro puede aparecer hipercalcemia en la insuficiencia renal crónica y menos frecuentemente, en la insuficiencia renal aguda.
- **¿Es una hipercalcemia primaria que ha desencadenado una insuficiencia renal secundaria?** La hipercalcemia crónica, especialmente si va unida a niveles de fósforo elevados o en el límite superior de la normalidad, puede causar también insuficiencia renal y azotemia.
- **¿Es una hipercalcemia con una azotemia prerrenal?** Determinar el calcio ionizado sirve para diferenciar a los animales con hipercalcemia inducida por una insuficiencia renal (el calcio ionizado es normal o bajo en este caso), de aquéllos en los que la hipercalcemia se debe a otras enfermedades. Alternativamente, la fluidoterapia ayuda al diagnóstico ya que una resolución o mejoría de la azotemia después de la fluidoterapia implica la presencia de mecanismos prerrenales.
- **¿Qué indica una densidad urinaria baja?** Normalmente la densidad urinaria no es de ayuda cuando se trata de evaluar la función renal en perros con hipercalcemia, debido a la interferencia del calcio con la acción de la vasopresina en los túbulos renales. En pacientes con DIN inducida por hipercalcemia, la orina es hipostenúrica.

Hipoadrenocorticismo

Puede desencadenar hipercalcemia debido a un aumento de la reabsorción en el túbulo renal.

Pruebas posteriores para identificar neoplasias según los indicios obtenidos

Si existen lesiones líticas en las vértebras o en los huesos largos, o si hay hiperproteinemia, proteinuria e infiltración de células plasmáticas en la médula ósea la sospecha recaerá sobre el mieloma múltiple. En este caso conviene hacer una biopsia por punción ósea o un aspirado de médula ósea para el diagnóstico definitivo.

Para descartar linfomas hay que realizar una evaluación citológica de un nódulo linfático periférico (fig. 26) o de médula ósea y un aspirado esplénico o de masa mediastínica. Sin embargo, si los aspirados de nódulo linfático, médula ósea y bazo son normales no se puede descartar la presencia de linfoma.

La evaluación de niveles en sangre de PTH, PTHrp (*related peptide*), o 1,25-dihidroxivitamina D pueden ayudar a establecer la causa de la hipercalcemia.

Tratamiento de la hipercalcemia

Antes de instaurar un tratamiento sintomático es importante identificar la causa de la hipercalcemia, ya que una administración inapropiada de algunos fármacos puede dificultar la identificación exacta de este trastorno metabólico y agravar el proceso.

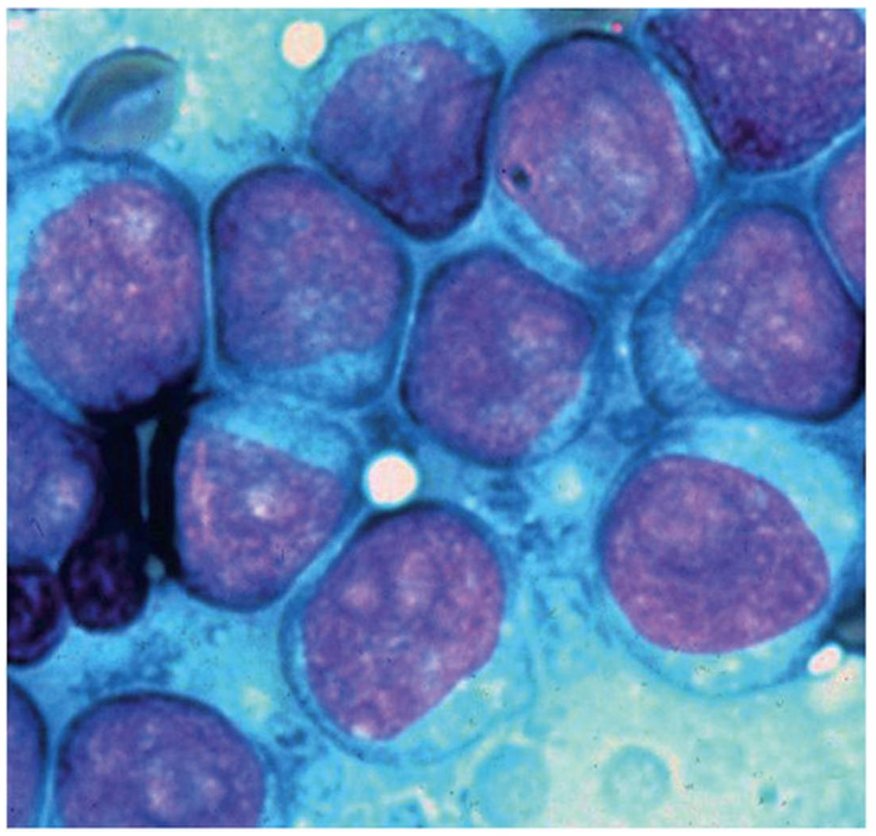


Figura 26. Citología característica de un linfoma.

El tratamiento va dirigido a controlar la causa. Está indicado a su vez un tratamiento de mantenimiento para disminuir los niveles de calcio en los siguientes casos:

- Presencia de signos clínicos graves.
- Niveles de calcio séricos > 16 mg/dl.
- Producto de calcio x fósforo > 60 o 70 (implica mineralización de los tejidos blandos).
- Presencia de azotemia.

Tratamiento agudo

El tratamiento más frecuente consiste en corregir las pérdidas hídricas y la diuresis salina con la administración de furosemida y corticoesteroides. La furosemida se debe administrar sólo después de asegurarse de que el paciente está rehidratado, ya que la administración de furosemida a pacientes hipercalcémicos y deshidratados aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.

En perros con hipercalcemia es frecuente encontrar azotemia prerrenal inducida por el propietario al restringir el consumo de agua si presentan poliuria/polidipsia. Como se ha dicho anteriormente, los diuréticos no deben administrarse antes de corregir la pérdida de líquidos.

Como regla general, la diuresis salina seguida de la administración de diuréticos puede iniciarse sin que ello interfiera en el procedimiento diagnóstico.

Dado que una de las causas más comunes de hipercalcemia es el linfoma, no deben administrarse glucocorticoides hasta que no se conoce la causa, ya que su posterior efectividad como quimioterápicos puede verse reducida.

La calcitonina puede resultar útil en animales con hipercalcemia grave y se puede administrar en lugar de la prednisona para tratar la hipercalcemia en animales sin un diagnóstico definitivo. En perros con intoxicación por colecalciferol (rodenticidas) se ha descrito un tratamiento con calcitonina de salmón y otras sustancias que inhiben la actividad osteoclástica. Aunque la calcitonina reduce rápidamente la magnitud de la hipercalcemia, su efecto puede ser de corta duración (horas).

Los bifosfonatos (pamidronato, 1 mg/kg, por goteo IV lento cada 3-6 semanas) inhiben la resorción ósea mediada por osteoclastos y son efectivos en perros con hipercalcemia grave.

4 NEOPLASIAS ESPECÍFICAS

TUMORES DE PIEL
Y TEJIDO SUBCUTÁNEO

MASTOCITOMAS

LINFOMAS

SARCOMAS EN EL PUNTO
DE INYECCIÓN

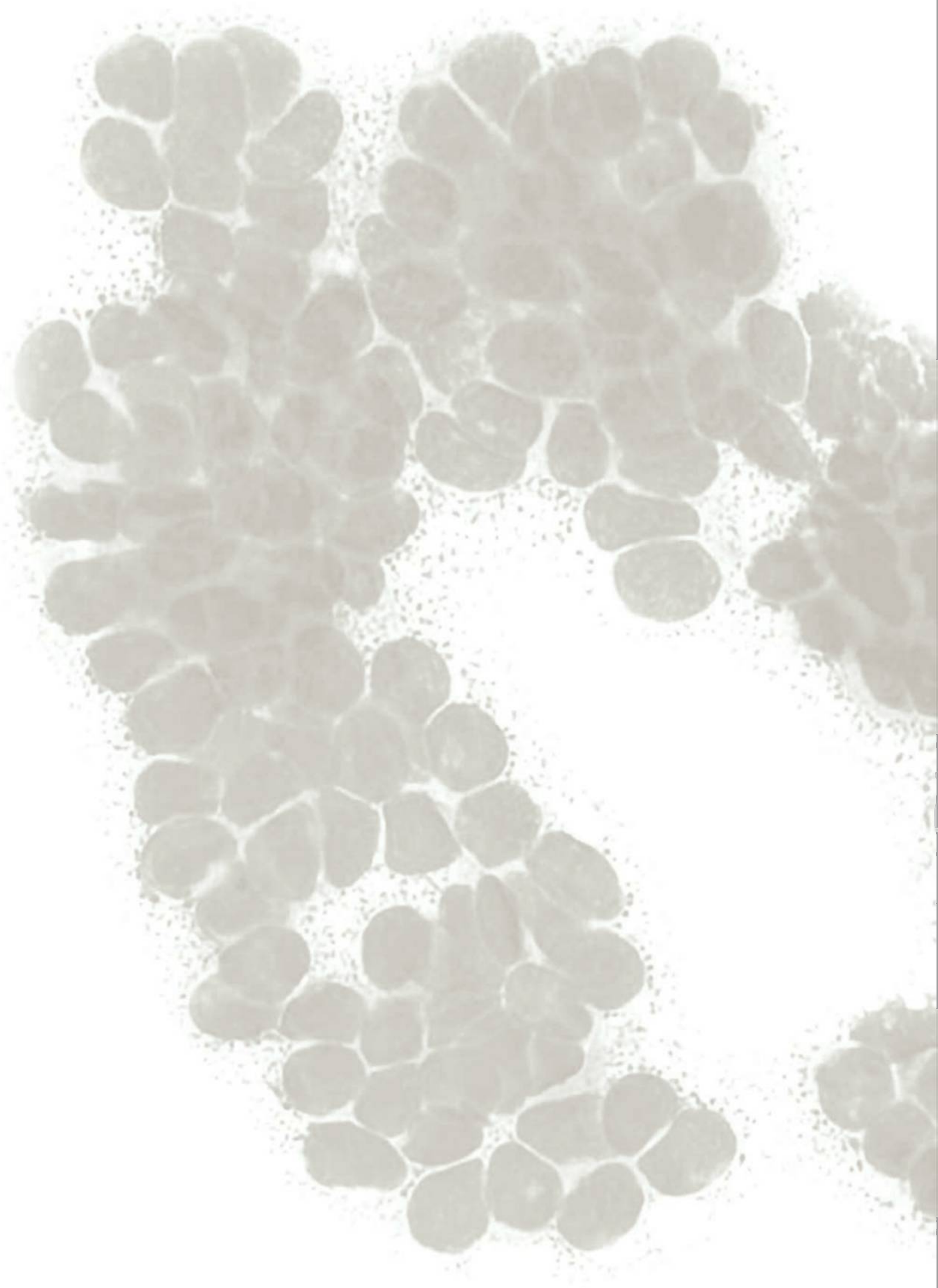
HEMANGIOSARCOMAS

OSTEOSARCOMAS

LEUCEMIAS

TUMORES GASTROINTESTINALES

TUMORES EN LA ESPECIE FELINA



TUMORES DE PIEL
Y TEJIDO SUBCUTÁNEO

TUMORES DE PIEL Y TEJIDO SUBCUTÁNEO

Abreviaturas de los tumores cutáneos más frecuentes:

- CCE: carcinoma de células escamosas.
- aCA: adenocarcinoma.
- TCB: tumor de células basales.
- PCT: plasmocitoma.
- HCT: histiocitoma.
- MCT: mastocitoma.
- STB: sarcoma de tejidos blandos.
- LSA: linfoma.
- HM: histiocitosis maligna.

Encontrar tumores cutáneos en la clínica diaria es muy frecuente, además son fácilmente detectados por sus propietarios, hecho que facilita las consultas al veterinario. Se debe tener en cuenta que, lógicamente, plantear el proceso de abordaje de la masa puede ahorrar un segundo proceso terapéutico más traumático.

Ante un paciente con un tumor cutáneo se puede proceder de diferentes maneras: no actuar en primera instancia y esperar a ver si desaparece o reduce su tamaño, realizar un estudio macroscópico, evaluar la masa citológicamente, evaluarla histológicamente o examinar el estado del paciente con hemograma, bioquímica, radiografía, etc.

A la hora de tomar decisiones es importante tener en cuenta que estos tumores suelen presentar mayor malignidad en gatos que en perros.

La posibilidad de no actuar en primera instancia no es una opción real, ya que la presencia de cualquier masa es anormal y debería ser evaluada. Como norma general, la mayoría de las masas, con la notable excepción de las lesiones inflamatorias, los histiocitomas en perros jóvenes y el tumor venéreo transmisible, no desaparecen por sí solas.

Estudio macroscópico

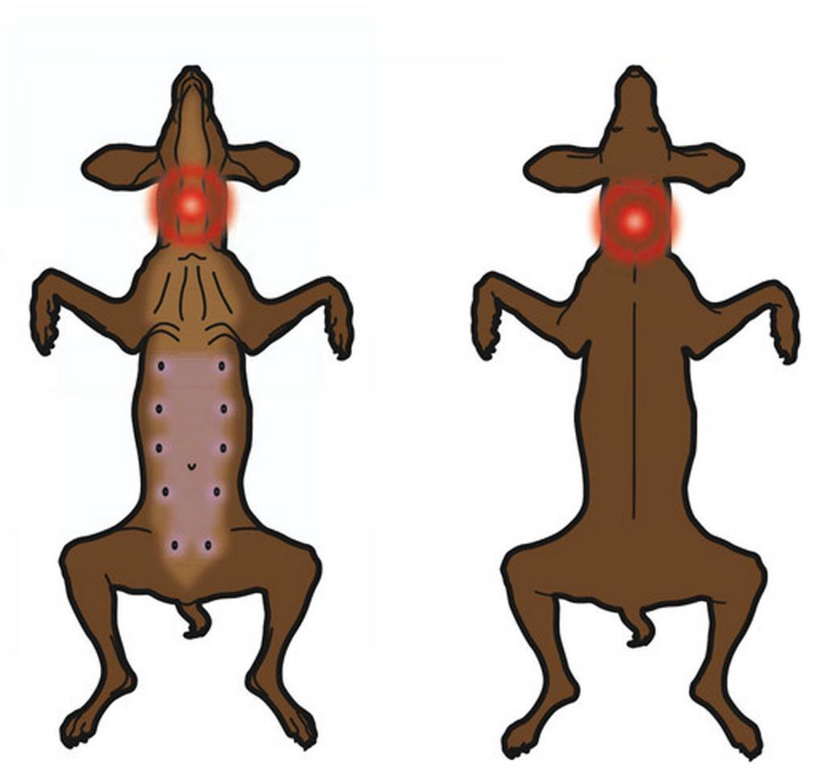
Por otra parte el estudio macroscópico de las lesiones es muy importante. En el perro, por ejemplo, la simple inspección del paciente facilita enormemente el diagnóstico diferencial, ya que algunos de los tumores cutáneos caninos tienen predilección por ciertas zonas anatómicas. En la especie felina, varios de los tumores más comunes aparecen en la cabeza y en el cuello.

La palpación de las masas sirve para identificar la capa en la que se encuentran, las que se mueven con la piel son dermoepidérmicas, si la piel se mueve libremente sobre la masa son subcutáneas o profundas.

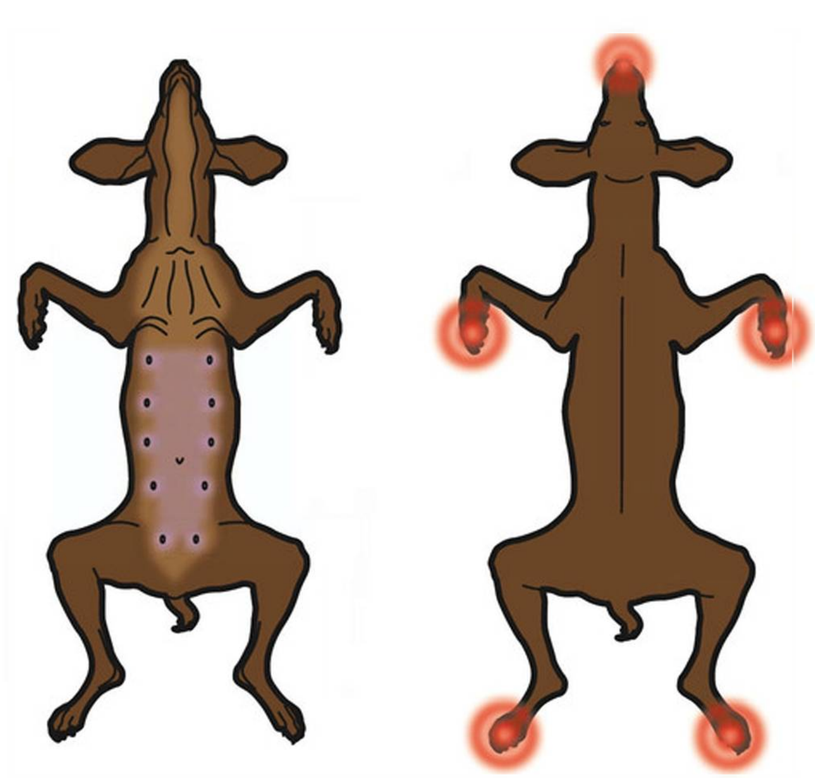
Es interesante realizar un estudio de los nódulos linfáticos y evaluar si éstos se ven alterados en tamaño o consistencia para detectar metástasis.

Las localizaciones más frecuentes se describen a continuación.

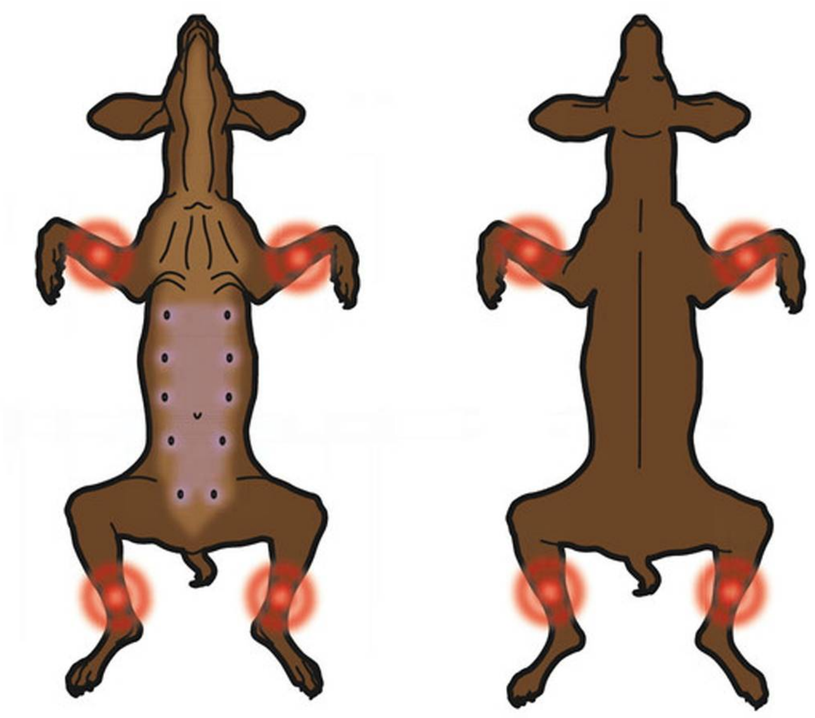
Perros



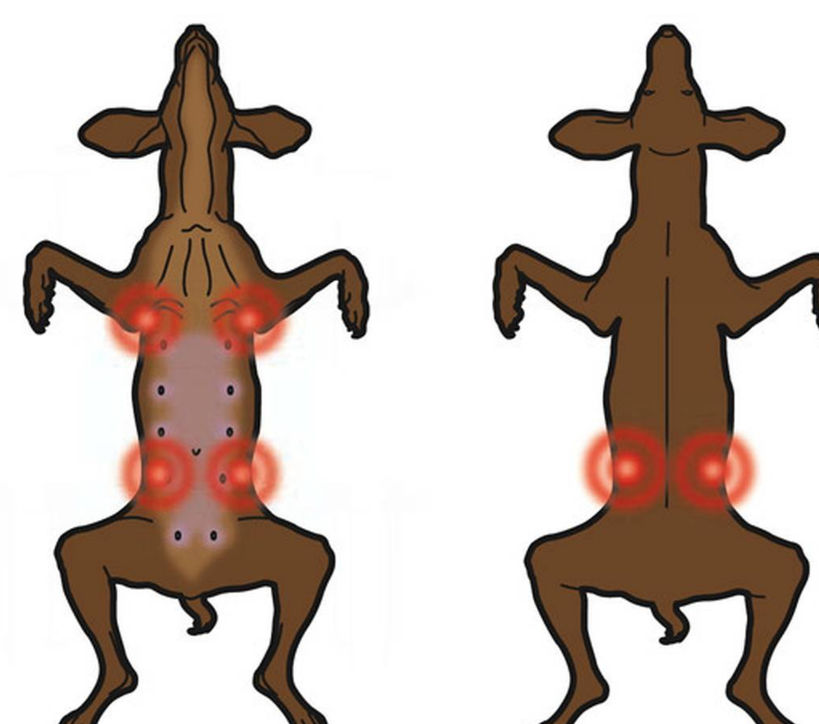
▲ Tumor de células basales



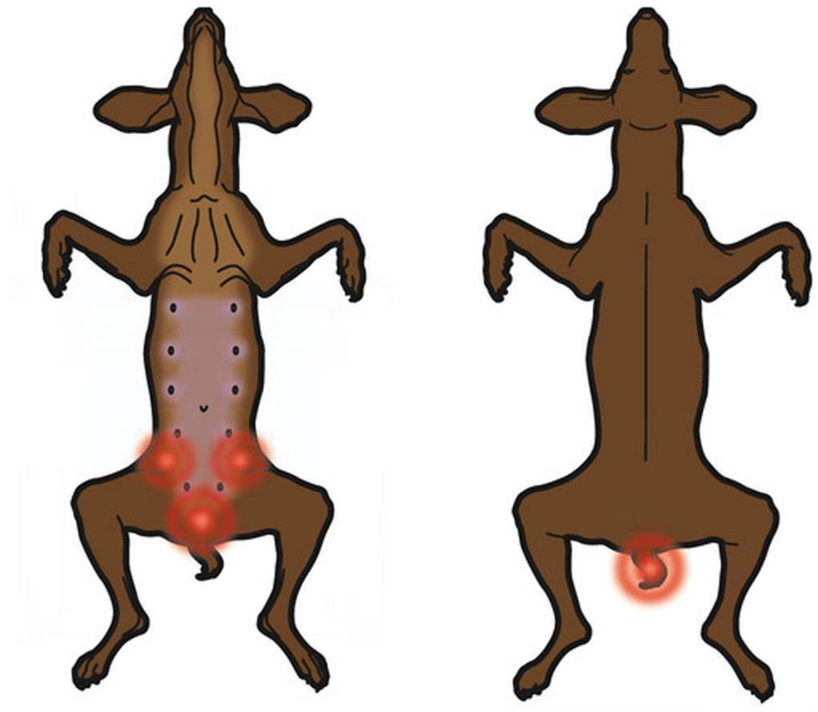
▲ Carcinoma de células escamosas



▲ Hemangiopericitoma

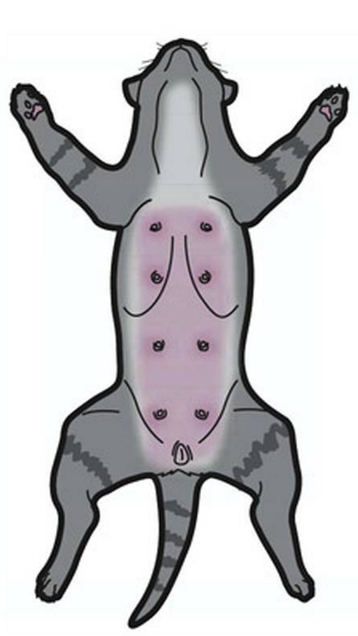


▲ Lipoma



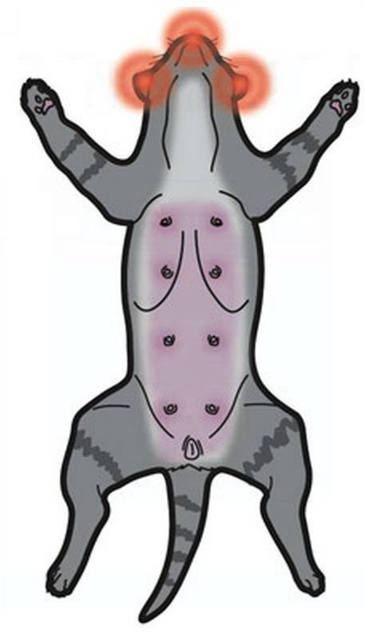
◀ Adenoma/adenocarcinoma perianal

Gatos

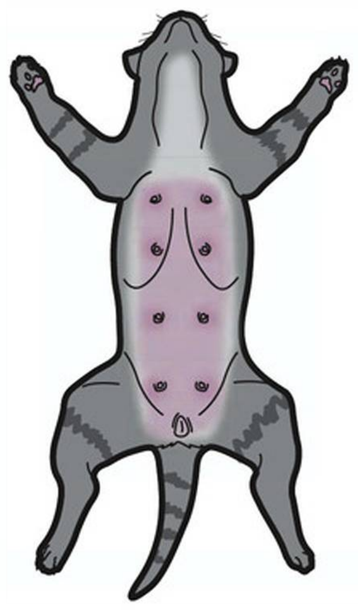


Tumor de células basales

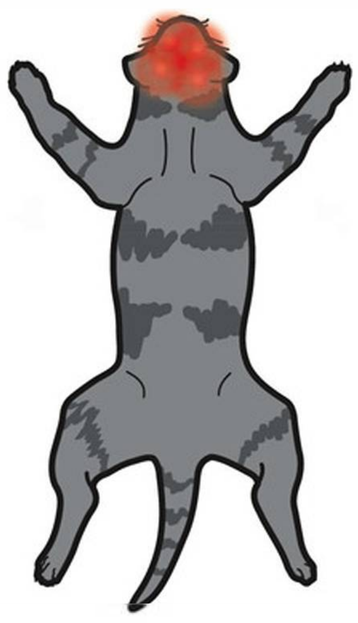


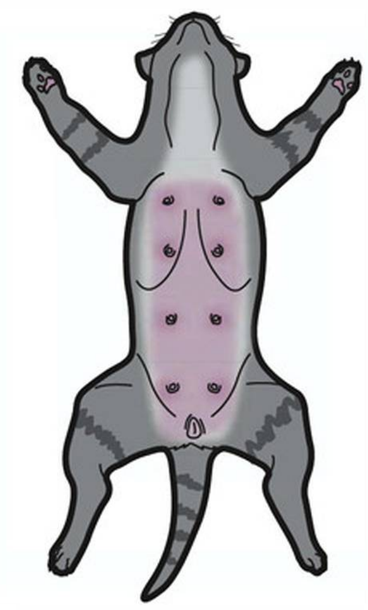


Carcinoma de células escamosas



Mastocitomas





Fibrosarcomas



Citología

Utilizando este procedimiento simple, poco traumático, rápido y barato se puede conseguir un diagnóstico bastante preciso, cuando no definitivo, en la mayoría de las ocasiones. De esta forma se podrán clasificar las masas en: inflamatorias, hiperplásicas y neoplásicas (benignas y malignas).

Si es una masa benigna (figs. 1 y 2) el veterinario puede plantearse dos opciones:

- No hacer nada y observarla: en perros y gatos las masas benignas no suelen evolucionar a malignas (excepto la dermatitis solar que precede al desarrollo de un carcinoma de células escamosas en el gato). Si la masa crece, se inflama o se ulcera, se recomienda la escisión quirúrgica.
- Escisión quirúrgica: son más fáciles de extirpar cuando son pequeñas; muchos propietarios prefieren la cirugía tras el diagnóstico.

Si se trata de una masa maligna habrá que continuar el protocolo diagnóstico con pruebas adicionales dependiendo del resultado citológico (biopsias, ecografías, radiografías, etc.).

Biopsia

Las biopsias muchas veces son imprescindibles para llegar a un diagnóstico definitivo o para caracterizar un tumor apropiadamente. Pueden ser de dos tipos:

- **De incisión**: con sacabocados (*punch*), aguja gruesa (*trucut*) o bisturí.
  - Las biopsias con *punch* son bastante simples, se suelen emplear para obtener muestras de masas dermoepidérmicas.
  - Las biopsias con *trucut* se utilizan para obtener muestras representativas de masas más grandes o subcutáneas.
  - Un procedimiento quirúrgico de rutina se puede utilizar para obtener una biopsia con el bisturí.
- **De escisión:** en este procedimiento, casi toda o toda la masa es extirpada y enviada para su estudio histopatológico. Está especialmente indicado en masas pequeñas. Al realizarlo es aconsejable dejar márgenes de al menos 1 cm, así se puede confirmar histopatológicamente si la extracción ha sido completa.

Las masas obtenidas deben fijarse en formol al 10% (en una proporción 1:9, una parte de muestra por nueve de formol).



Figura 1. Caso extremo de papilomatosis.



Figura 2. Papilomatosis en cachorro. Este tipo de tumor tiende a desaparecer por sí solo.



Figura 3. Tumor de células basales ulcerado extirpable.



Figura 4. Perro Caniche de 2 años con linfoma cutáneo múltiple de evolución rápida (días).



Figura 5. Detalle de las lesiones del perro de la imagen anterior.



Figura 6. Carcinoma de células escamosas que se trató con radioterapia para no amputar el miembro.

Tratamiento

Cirugía

Como norma general, los tumores cutáneos se tratan mediante una escisión quirúrgica. Conocer el tipo citológico de tumor de antemano nos indicará lo agresivos que debemos ser con la cirugía.

Esta técnica es potencialmente curativa en carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, tumores de células basales (fig. 3), plasmocitomas, histiocitomas y mastocitomas.

Quimioterapia

La quimioterapia está indicada si existen lesiones metastásicas o multifocales. La extirpación quirúrgica de la masa primaria en pacientes con metástasis palía considerablemente el proceso y aumenta la supervivencia del animal. Si el paciente con metástasis presenta una buena calidad de vida, no se recomienda la eutanasia, ya que son comunes tiempos de supervivencia de más de 6 meses.

La quimoterapia está indicada en linfomas (figs. 4 y 5), mastocitomas (según el grado), sarcomas de tejidos blandos, plasmocitomas, histiocitosis maligna, etc.

Radioterapia

Los tumores localmente invasivos son candidatos para recibir radioterapia. La radioterapia está indicada en carcinomas (fig. 6), sarcomas de tejidos blandos y mastocitomas (según el grado).

MASTOCITOMAS

MASTOCITOMAS

Los tumores de células cebadas o mastocitomas (MCT) constituyen uno de los tumores de piel más comunes en el perro. Debido a que su comportamiento biológico es impredecible, siempre deben ser abordados de forma agresiva (figs. 7 y 8).



Figura 7. Mastocitoma difuso abdominal.



Figura 8. Mastocitoma con localización perianal.

Epidemiología

Los mastocitomas representan aproximadamente el 20-25% de los tumores de piel en el perro. Las razas braquicéfalas y la raza Golden Retriever están predispuestos a padecer este tumor. Los mastocitomas pueden aparecer en áreas de irritación crónica, como en cicatrices de quemaduras.

Características clínicas

Los mastocitomas se presentan como masas dermoepidérmicas o subcutáneas/profundas en cualquier región anatómica, y pueden asemejarse a cualquier lesión primaria o secundaria de la piel, como mácula, pápula, nódulo, etc. Aproximadamente el 10-15% de los mastocitomas son idénticos en la palpación a los lipomas.

La mayoría de los MCT son solitarios; sin embargo también pueden desarrollarse MCT multifocales (figs. 9 y 10), sobre todo en los perros de raza Boxer. El lugar de metástasis más común son los nódulos linfáticos regionales; rara vez hay diseminación sistémica (hepatomegalia, esplenomegalia, médula ósea).

Debido a que los mastocitos secretan sustancias bioactivas (heparina, histamina, leucotrienos), frecuentemente los perros con MCT se presentan en consulta con "hinchazones" difusas o hemorragias subcutáneas difusas en la zona del tumor. El frío, el calor intenso, el ejercicio y las picaduras de insectos pueden causar la desgranulación de los MCT. Una característica que ayuda con el diagnóstico presuntivo de MCT es la hinchazón y eritema que ocurren inmediatamente después de palpar o pinchar el tumor (signo de Darier, fig. 11).



Figura 9. Mastocitoma solitario.



Figura 10. Mastocitomas multifocales.



Figura 11. Signo de Darier: aumento del tamaño y eritema en un MCT en un Weimaraner después de efectuar una punción con aguja fina.

Un MCT "típico" es una lesión dermoepidérmica redonda, con alopecia y eritema. Sin embargo, como discutimos anteriormente, pueden tener cualquier aspecto macroscópico.

Analítica y patología

La mayoría de los perros con mastocitomas muestran un hemograma y perfil bioquímico normal; ocasionalmente se observa eosinofilia, basofilia o mastocitemia.

Desde el punto de vista histopatológico, los MCT se clasifican como:

- **Grado 1:** bien diferenciados.
- **Grado 2:** moderadamente diferenciados.
- **Grado 3:** escasamente diferenciados.

En general, el tiempo de supervivencia posquirúrgico se relaciona directamente con el grado de diferenciación. Por ejemplo, la probabilidad de curar a un perro con un tumor de grado 1 solamente con cirugía es de aproximadamente el 90%, mientras que en un tumor de grado 3 es de menos del 10%.

Comportamiento biológico

El comportamiento biológico de los mastocitomas se puede resumir en una palabra: impredecible. En general, los mastocitomas bien diferenciados (grado 1) tienen un potencial metastásico muy bajo y habitualmente se pueden curar haciendo sólo resección quirúrgica.

Los mastocitomas de grado 2 y 3 tienen un potencial metastásico más alto, y una probabilidad mayor de diseminarse. Ciertas localizaciones anatómicas (digital, inguinal, genital, mucosa oral) presentan un comportamiento biológico más agresivo. Algunos mastocitomas pueden desarrollar diseminación sistémica, apareciendo en el hígado, bazo y médula ósea.

Debido a que estos tumores producen sustancias vasoactivas, frecuentemente se puede observar edema, eritema, hemorragia o hinchazón de la zona afectada. También, debido a que muchos perros con mastocitomas grandes tienen hiperhistaminemia, las úlceras gastroduodenales son comunes.

El lugar al que metastatizan con mayor frecuencia son los nódulos linfáticos regionales, aunque a veces pueden saltarse algún nódulo. Las metástasis pulmonares son extremadamente raras, hasta tal punto que si un perro con un MCT tiene nódulos pulmonares, conviene buscar otro tumor primario.

Diagnóstico

La **citología** es el método más simple para diagnosticar MCT. Una punción con aguja fina (PAF) de la zona revela células redondas, con gránulos violetas o morados en el citoplasma, y frecuentemente, la presencia de eosinófilos. Las coloraciones hematológicas rápidas (tipo Diff-Quik) pueden no teñir los gránulos (fig. 12).

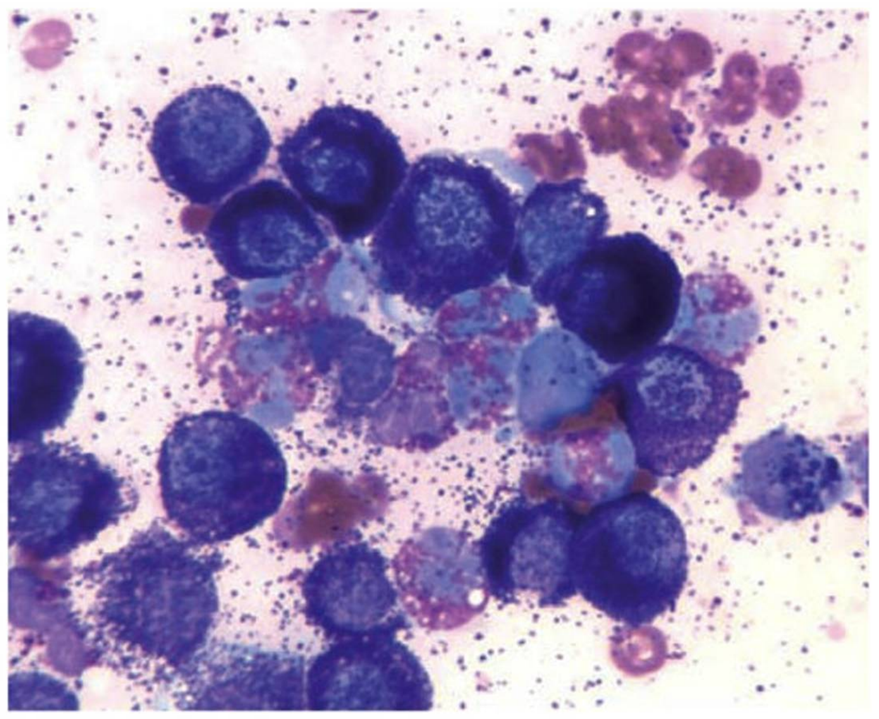


Figura 12. Mastocitoma con tinción de Giemsa.

La **evaluación clínica** de un perro con MCT incluye palpación de los nódulos linfáticos regionales, evaluación del tamaño y textura del bazo (palpación, ecografía) y evaluación de sangre fecal oculta, sobre todo si estamos considerando el tratamiento médico de un MCT avanzado. Debe efectuarse una aspiración de dichos nódulos linfáticos aunque no estén aumentados de tamaño. La evaluación de sangre periférica para detectar mastocitos circulantes no es muy útil ya que no suelen aparecer.

Pronóstico y tratamiento

Como discutimos anteriormente, es vital saber si el tumor que vamos a extirpar es un MCT antes de hacer la primera incisión. En general, los MCT son tumores con tratamiento quirúrgico, pero también pueden ser tratados con radioterapia, quimioterapia o inhibidores de blancos moleculares.

Existen diversos procedimientos de actuación según el grado de diferenciación histopatológica.

Grado 1

Un MCT solitario en una zona en la cual la resección completa es factible debe ser tratado con cirugía agresiva (márgenes de 2-3 cm, y un plano por debajo del tumor). Si se obtiene una extirpación completa (de acuerdo con el informe histopatológico), no hay lesiones metastásicas y el tumor es de grado 1, en general no hace falta ningún otro tratamiento.



Figura 13. Mastocitoma antes de la quimioterapia con CVP.

Grado 2

Si es un tumor de grado 2 en la misma situación, la probabilidad de curar al paciente sólo mediante cirugía es de aproximadamente un 80%; sin embargo, si es un tumor de grado 2 y la extirpación es incompleta, tenemos tres opciones:

- Volver a operar inmediatamente y extraer la zona afectada.
- Aplicar radioterapia.
- Administrar un curso corto de quimioterapia con prednisona y lomustina.

Si el paciente presenta un MCT solitario en un área en la que la resección no es posible, se debe aplicar radioterapia o quimioterapia. Si el paciente tiene un MCT metastásico o diseminado, la quimioterapia es la mejor opción:

- Combinación de prednisona (2 mg/kg vía oral cada 24 horas, durante una semana).
- Después prednisona (1 mg/kg vía oral cada 48 horas) y lomustina (CCNU 60 mg/m^2 vía oral, cada 3 semanas).
- Se debe monitorizar el hemograma (neutropenia o trombocitopenia) y el perfil bioquímico (transaminasas hepáticas).
- Antihistamínicos H_2: famotidina (0,5 mg/kg vía oral cada 24 horas).
- Si hay evidencia clínica de sangrado gastrointestinal, agregamos sucralfato (1 mg/25 kg, vía oral cada 8 horas).
- La quimioterapia con CVP (ciclofosfamida, vinblastina, prednisona), no es tan efectiva como el protocolo anterior (figs. 13 y 14).
- Los fármacos toceranib y masitinib son eficaces en algunos perros con mastocitomas difíciles de extirpar, sobre todo si expresan mutación del gen c-kit.

Protocolos en gatos (fig. 15)

- **Solitarios**: cirugía conservadora.
- **Multifocales**: prednisona + clorambucilo (20 mg/m^2 vía oral, cada 2 semanas).
- **Sistémicos**: esplenectomía + prednisona + clorambucilo (20 mg/m^2 vía oral, cada 2 semanas).
- **Gastrointestinales**: cirugía + prednisona + clorambucilo (20 mg/m^2 vía oral, cada 2 semanas).



Figura 14. Mastocitoma tras la quimioterapia con CVP.



Figura 15. Mastocitoma felino.

LINFOMAS

LINFOMAS

Razas predispuestas

- Boxer
- Basset Hound
- Rottweiler
- Cocker Spaniel
- San Bernardo
- Scottish Terrier
- Airedale Terrier
- Bulldog Inglés
- Golden Retriever

Etiología y epidemiología

El linfoma es uno de los tumores más frecuentes en la clínica diaria; afortunadamente, de todos los tumores diseminados que se ven en perros y gatos, son de los que mejor responden al tratamiento.

En la especie canina la etiología se considera multifactorial, la genética juega un papel importante y hay prevalencia de linfomas en ciertas razas.

En la especie felina, a lo largo de los últimos años se ha observado que la prevalencia de la infección por FeLV en gatos con linfoma ha ido decreciendo. Lowerens *et al*. (2005) describieron que la prevalencia del linfoma felino había incrementado, a pesar de que la tasa de infección por FeLV había disminuido. Este incremento se asoció a una elevada prevalencia de las formas gastrointestinal, extraganglionar o atípica y mediastínica negativas a FeLV en gatos jóvenes o de edad media de razas Siamesa y orientales.

La edad de los gatos con linfoma en el momento de la presentación es bimodal. El primer pico habitualmente corresponde a gatos positivos a FeLV, y el segundo a los negativos (fig. 16).

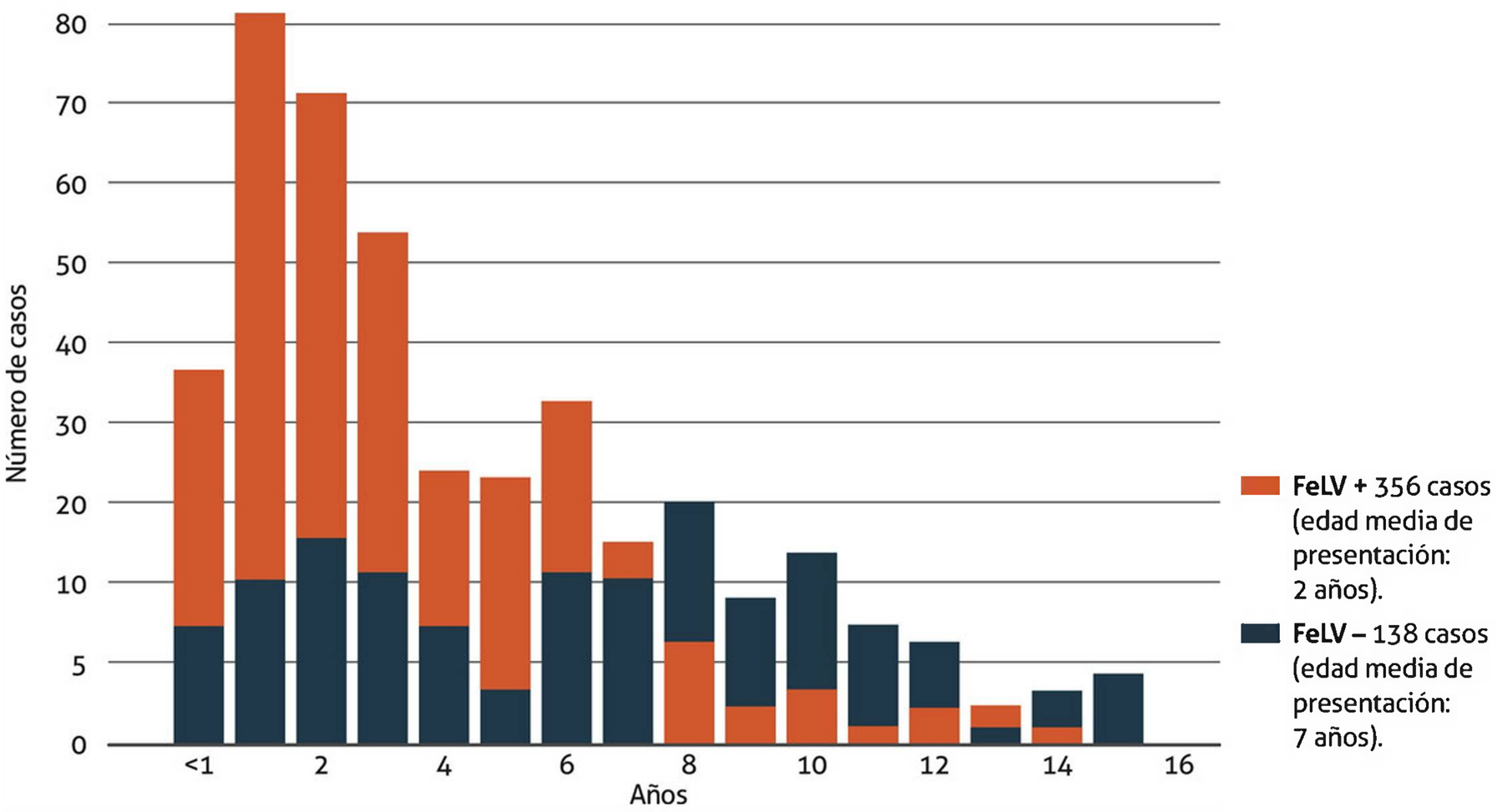


Figura 16. Edades de presentación del linfoma en gatos. Fuente: Louwerens, M.; London, C.A.; Pedersen, N.C. and Lyons, L.A. 2005. *J Vet Intern Med*, 19: 329.

Presentación clínica

Linfoma multicéntrico

Caracterizado por una linfadenopatía generalizada, con implicación de hígado, bazo y/o médula ósea. Es más frecuente en perros.

Estos pacientes suelen llegar a la consulta porque los dueños detectan masas (nódulos linfáticos). Los signos clínicos son vagos e inespecíficos (pérdida de peso, anorexia y letargo). Si los nódulos linfáticos afectados obstruyen el drenaje linfático o las vías aéreas pueden manifestarse edemas o toses, respectivamente.



Figura 17. Linfoma multicéntrico. El paciente presenta un incremento de tamaño de los nódulos linfáticos retromandibulares.

Los nódulos linfáticos afectados están muy incrementados de tamaño (de 5 a 15 veces su tamaño normal), y son indoloros y móviles (fig. 17).

En los gatos el linfoma multicéntrico puede confundirse con un síndrome de linfadenopatía reactiva (hiperplásica) (fig. 18).

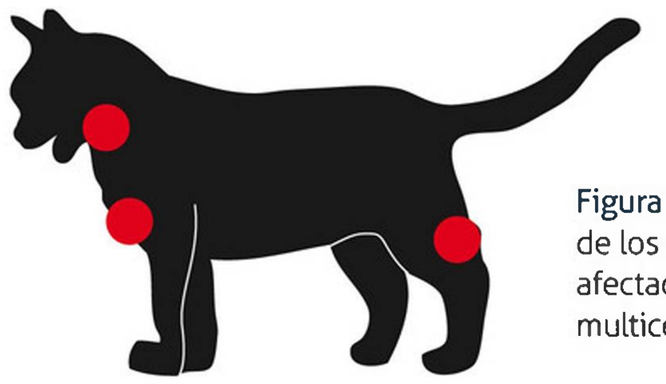


Figura 18. Localización de los nódulos linfáticos afectados en un linfoma multicéntrico felino.

Linfoma mediastínico

La linfadenopatía mediastínica es más frecuente en gatos (figs. 19 y 20). Puede cursar con disnea, toses, regurgitaciones, etc. En la especie canina puede aparecer hipercalcemia con poliuria y polidipsia.

En la exploración física se puede observar que las alteraciones suelen estar limitadas a la cavidad torácica e incluyen sonidos broncovesiculares disminuidos, desplazamiento de los sonidos pulmonares hacia la cavidad torácica dorsocaudal, sonido mate que se percibe a la percusión en localización ventral, y mediastino no comprimible.

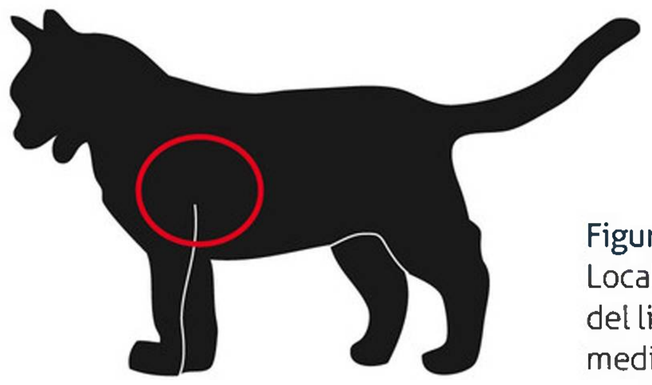


Figura 19. Localización del linfoma mediastínico.

El derrame pleural puede agravar el cuadro. En gatos se ha descrito el síndrome de Horner uni o bilateral; en los perros aparecen edemas faciales y de cuello.



Figura 20. Radiografía de un linfoma mediastínico en un gato. Se puede observar radiopacidad en la zona del mediastino craneal, por encima de la silueta cardiaca. Cortesía del Dr. Bill Kissebirth.

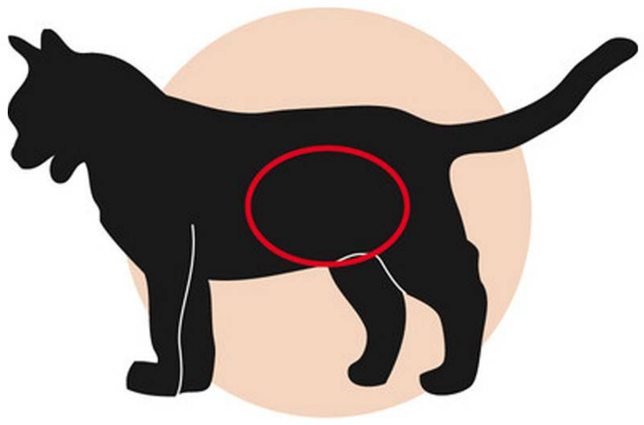


Figura 21. Localización del linfoma digestivo.

Linfoma digestivo o gastrointestinal

Esta presentación del linfoma se caracteriza por una infiltración solitaria, difusa o multifocal del tracto intestinal (figs. 21 y 22). Puede aparecer linfadenopatía intraabdominal. Los pacientes presentan signos clínicos gastrointestinales tales como vómitos, diarreas, anorexia y pérdida de peso.

Se pueden apreciar algunas masas intraabdominales (p. ej. nódulos linfáticos mesentéricos o ileocecocólicos agrandados o masas intestinales) y asas intestinales engrosadas (en pacientes con linfoma difuso del intestino delgado).

En el linfoma difuso es necesario realizar una biopsia profunda (fig. 23).

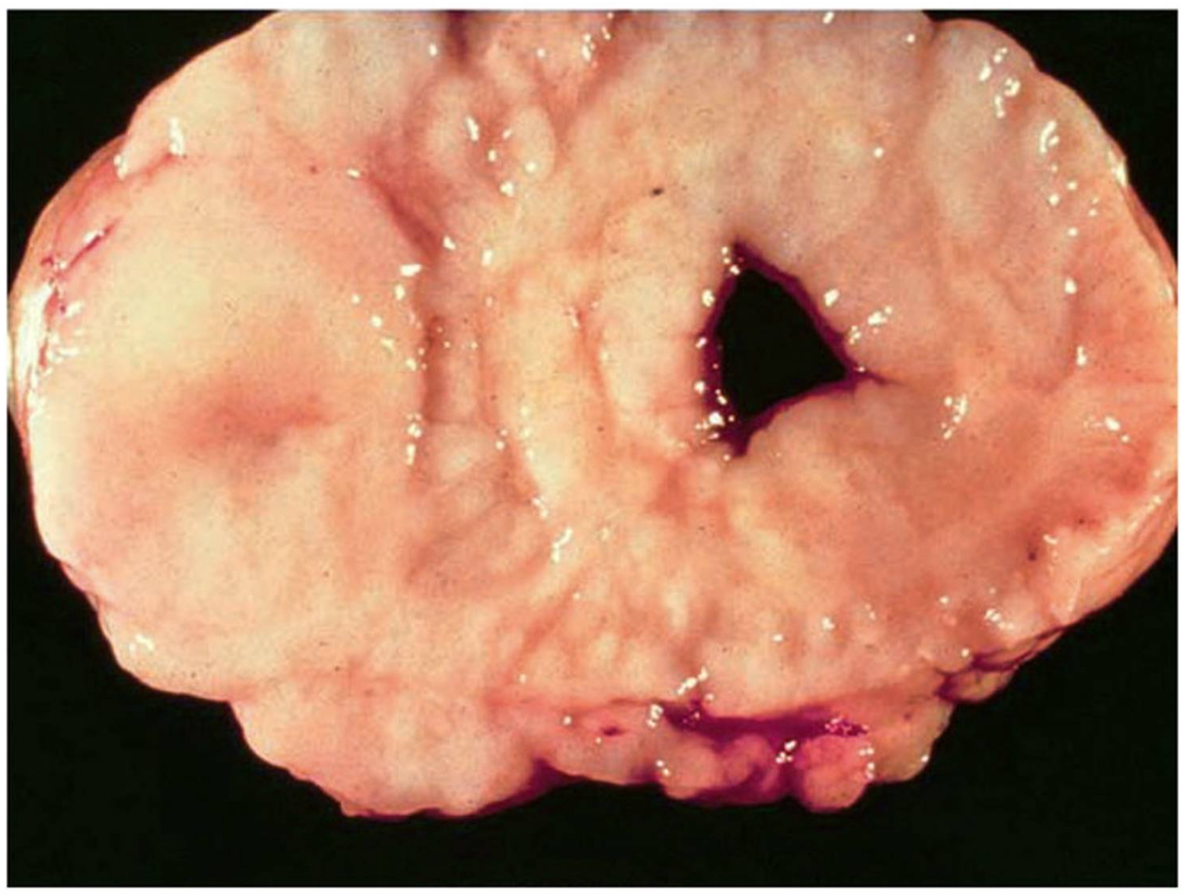


Figura 22. Linfoma digestivo.

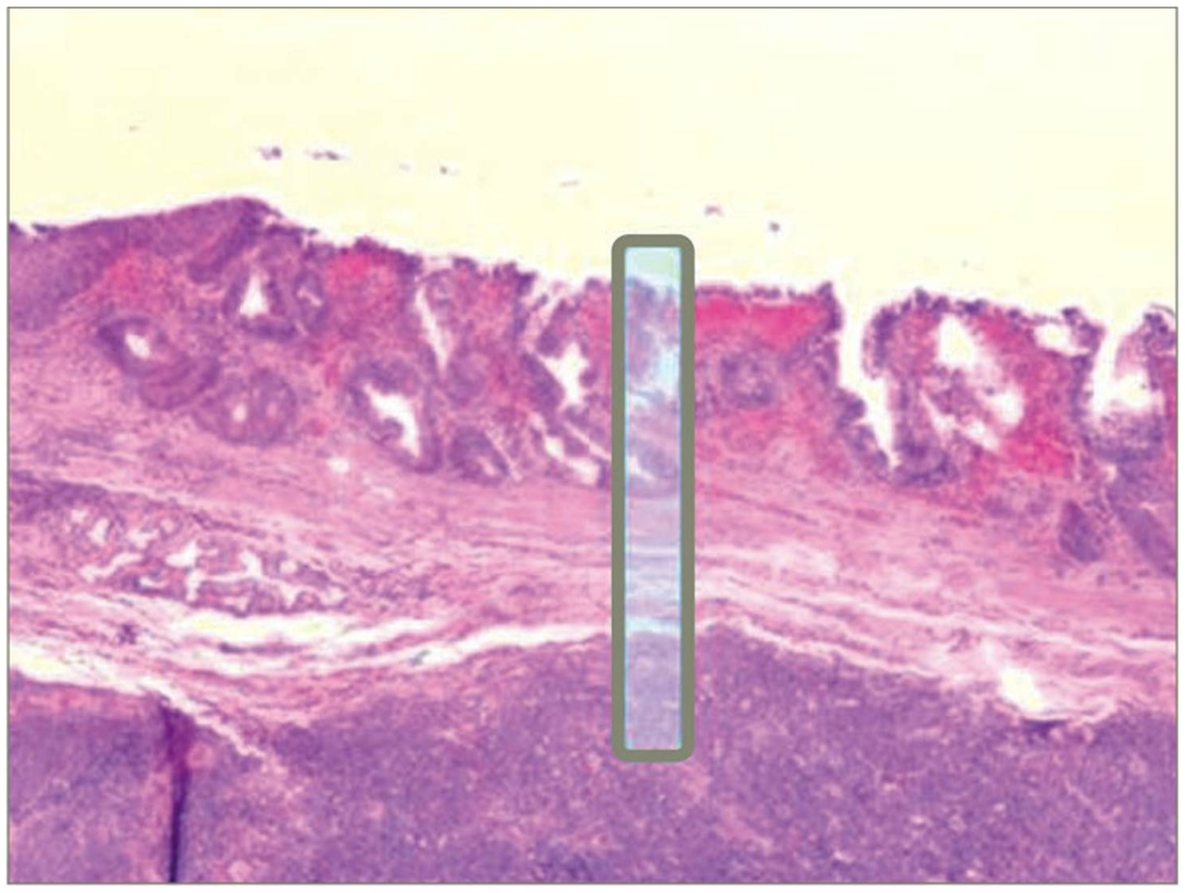


Figura 23. En el caso de sospecha de linfoma difuso, la biopsia debe ser profunda.

Linfoma extraganglionar

El linfoma extraganglionar puede hallarse en cualquier tejido del organismo. Los signos clínicos son extremadamente variables dependiendo de su localización. En perros predominan las localizaciones cutáneas y oculares mientras que en los gatos predominan los linfomas nasofaríngeos, oculares, renales y neurológicos (figs. 24 y 25).



Figura 24. Linfoma nasal.



Figura 25. Linfoma cutáneo.

Diagnóstico

Los principales indicios de tumor que se pueden apreciar en las distintas pruebas diagnósticas se describen a continuación.

Hematología

Las alteraciones en el hemograma se deben a la invasión de la médula ósea por células neoplásicas, alteración de la función esplénica, enfermedad crónica y anomalías inmunomediadas. Algunas alteraciones provienen de la secreción de sustancias bioactivas por parte de las células tumorales.

Las alteraciones que se pueden encontrar son anemia no regenerativa, leucocitosis, neutrofilia, monocitosis, células linfoides anormales en sangre periférica, trombocitopenia, citopenias y reacciones leucoeritroblásticas.

Análisis bioquímico

Las alteraciones que se detectan en el análisis bioquímico son las producidas por sustancias bioactivas o fallos orgánicos secundarios. Aunque tanto el análisis hemático como el bioquímico pueden verse alterados, no ofrecen resultados diagnósticos, ya que multitud de patologías pueden mostrar esas variaciones de parámetros.

Las alteraciones bioquímicas son más comunes en perros que en gatos; puede haber hiperproteinemia pero destaca sobre todo la hipercalcemia en los linfomas mediastínicos o multicéntricos de linfocitos T.

Radiología

Los cambios observados suelen ser los resultantes de una organomegalia o o de una linfadenopatía (figs. 26 y 27).

Los cambios radiográficos que se pueden observar en algunas ocasiones son: linfadenopatías esternales y/o traqueobronquiales, infiltrados pulmonares intersticiales y/o broncoalveolares, derrame pleural, linfadenopatía intraabdominal, organomegalias, masas y lesiones líticas óseas.

El estudio de contraste en el aparato digestivo también puede revelar anormalidades.



Figura 26. Radiografía de un linfoma mediastínico en la que se aprecia un infiltrado pulmonar.

Ecografía

Es una herramienta valiosísima para evaluar cambios ecogénicos o masas (fig. 28). También permite guiar las punciones para la aspiración con aguja fina.

Los cambios ecográficos apreciables son: organomegalias, cambios en la ecogenicidad, engrosamiento intestinal, linfadenopatías, masas esplénicas y derrames.



Figura 27. Radiografía con contraste en un paciente que presentaba un linfoma digestivo. Se aprecia engrosamiento intestinal puesto de manifiesto en las zonas en las que el contraste aparece "dentado".

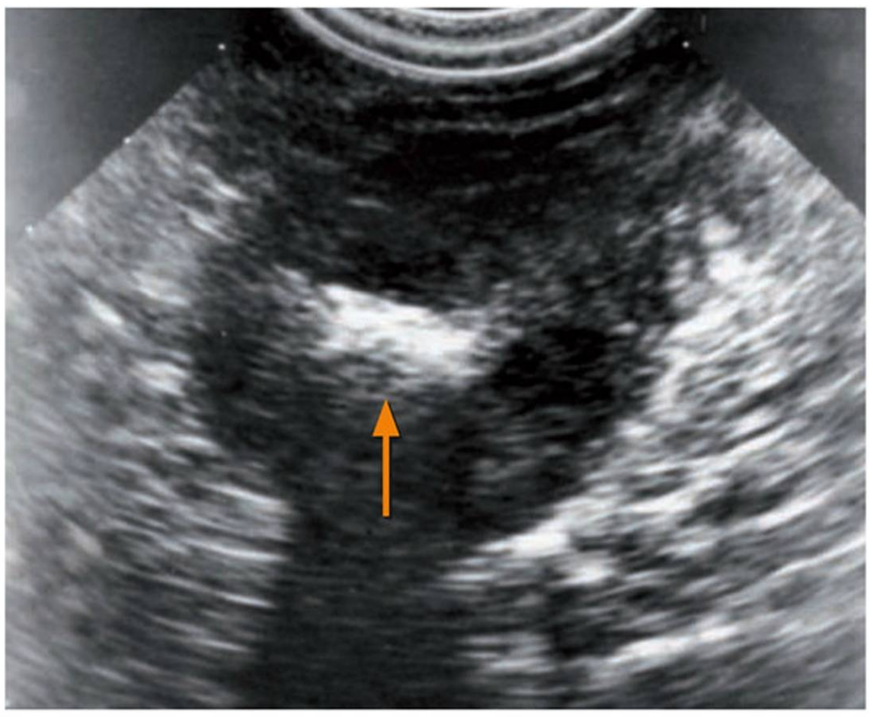


Figura 28. Ecografía de una masa abdominal (flecha).

Citología

En este tipo de tumores la citología es diagnóstica en el 90% de los perros y en el 70% de los gatos. Además es una técnica fácil, rápida y con un coste reducido. Hay que detectar cambios típicos de células tumorales respecto a la población monomórfica normal (figs. 29, 30 y 31).

Histopatología

No es necesaria para el diagnóstico. Hasta que se demuestre inequívocamente que la clasificación histopatológica de los linfomas caninos y felinos aporta información pronóstica, no está justificado extraer quirúrgicamente un nódulo linfático o una masa extraganglionar para su evaluación histopatológica si el paciente ya ha sido diagnosticado por los resultados de la citología.

Inmunofenotipado

Para determinar el inmunofenotipo de la estirpe celular se analiza una pequeña muestra mediante citometría de flujo y análisis clónico de PCR. Esta metodología presenta una alta sensibilidad y especificidad para diferenciar entre un linfoma y una linfadenopatía reactiva.

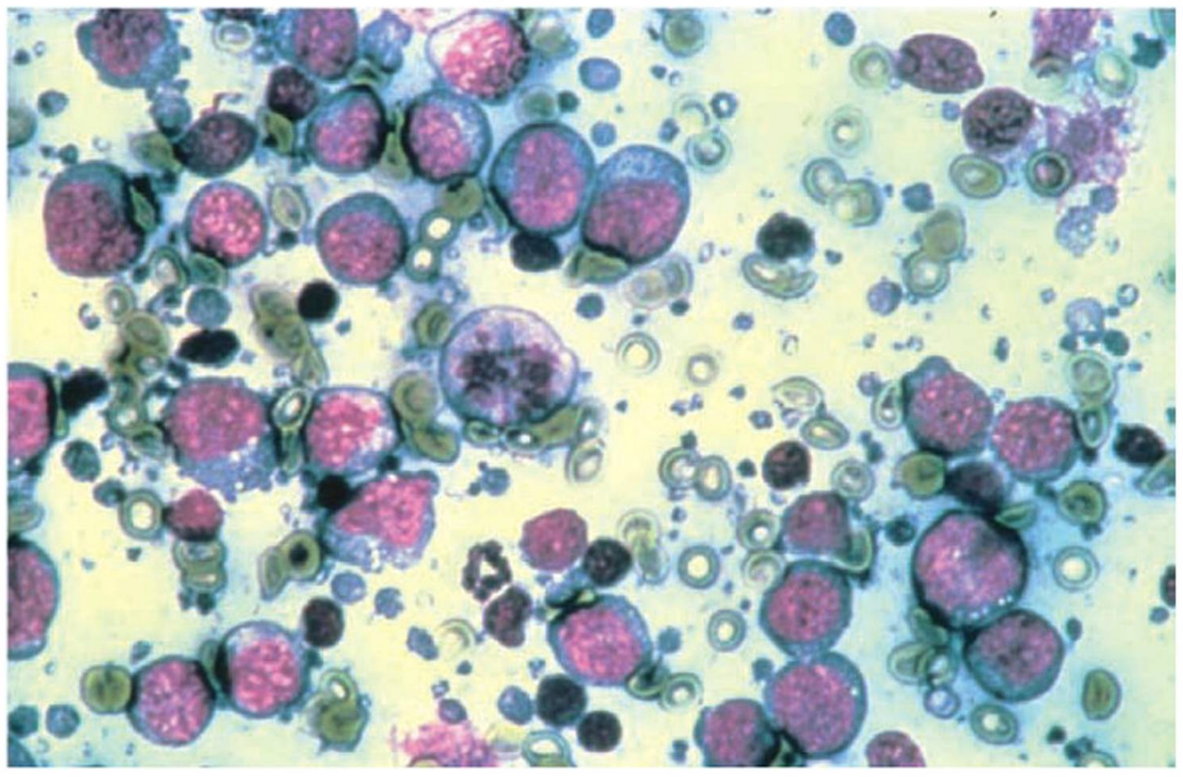


Figura 29. Citología de un linfoma intestinal felino en la que se aprecian linfocitos granulares grandes con anisocitosis, anisocariosis y vacualización.

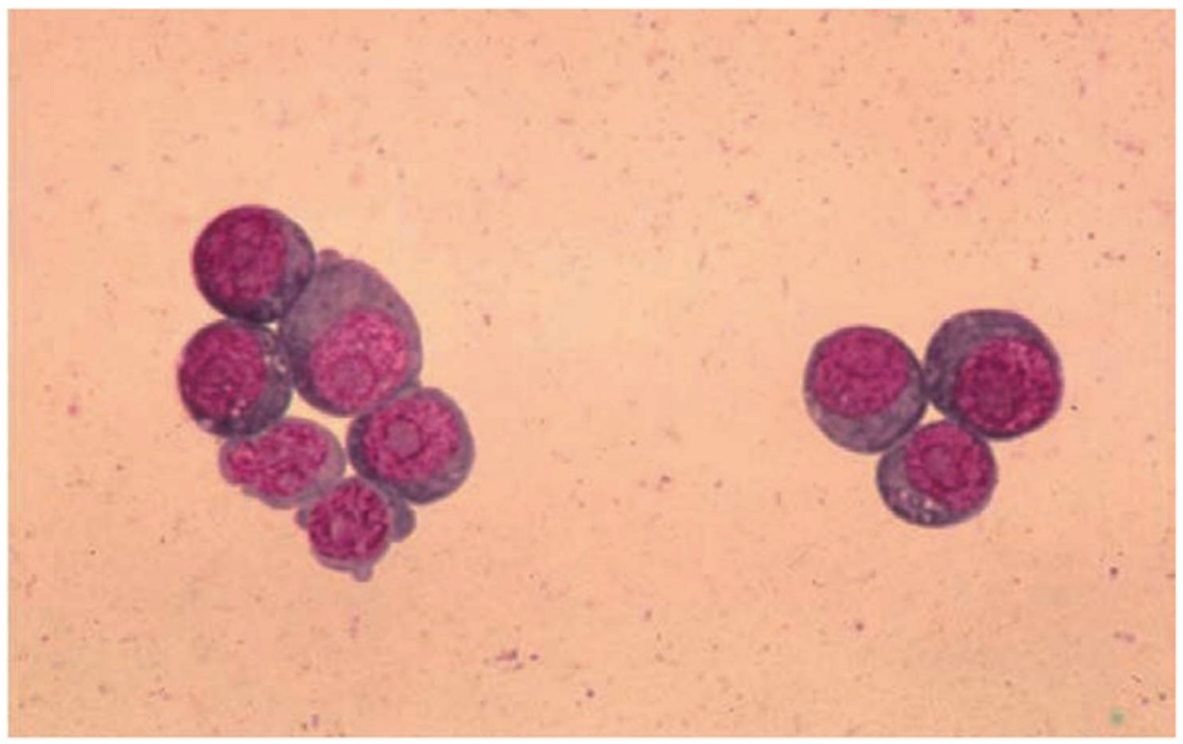


Figura 30. Citología de un derrame pleural en un gato en el que se aprecian células linfoides tumorales.

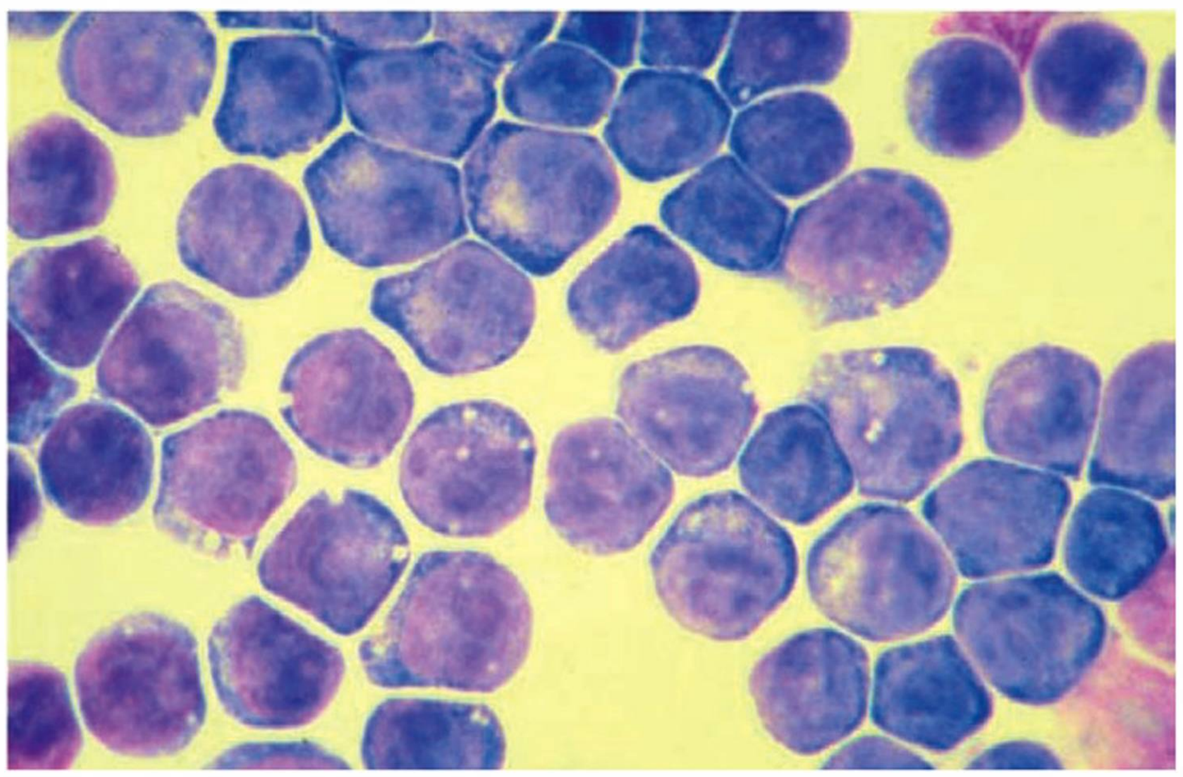


Figura 31. Citología de líquido cefalorraquídeo en un perro con linfoma.

Tratamiento

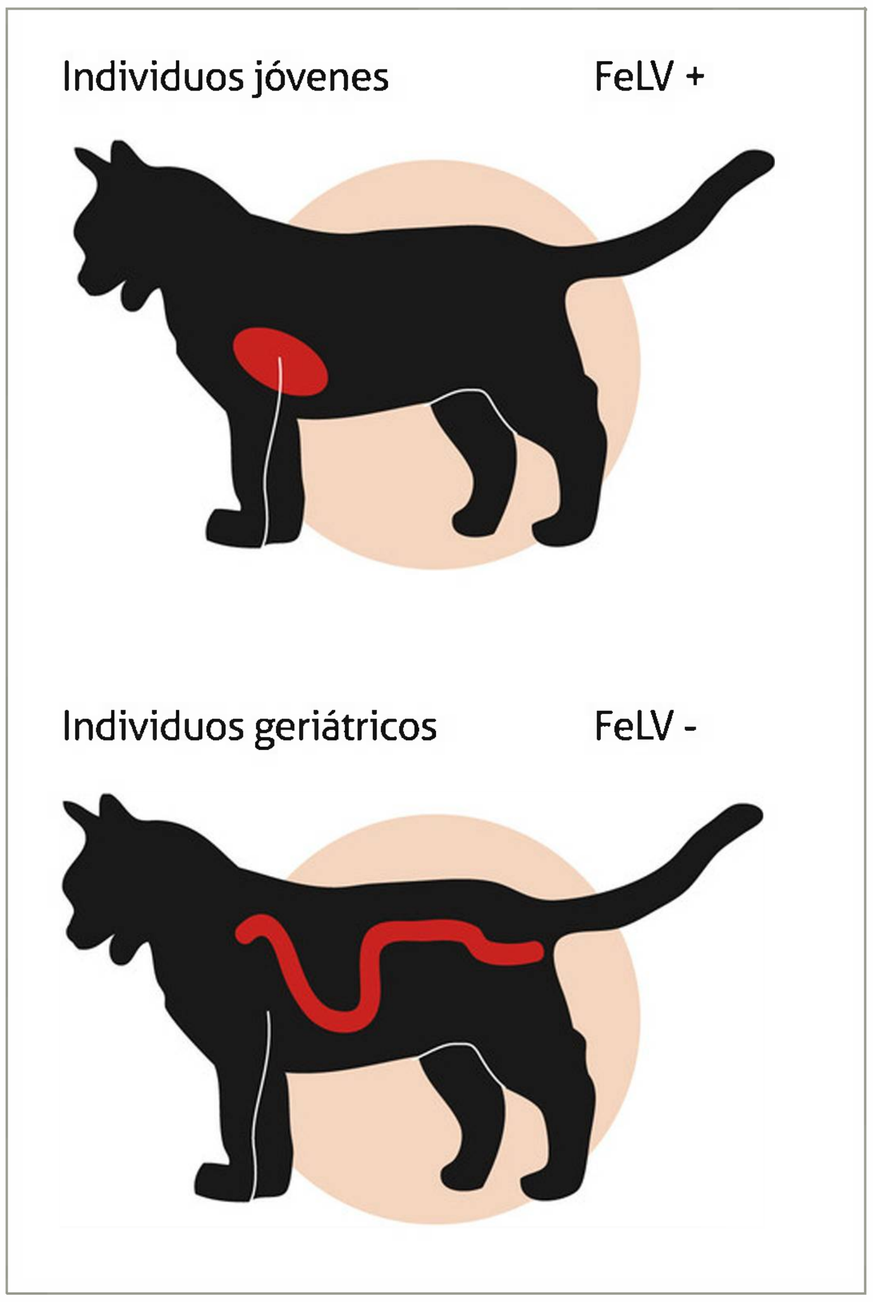
Es importante realizar una evaluación del estado del paciente antes de considerarlo candidato al tratamiento (bioquímica, hematología, urianálisis, test de FeLV y FIV en gatos, etc.). Por ejemplo: un perro con citopenias por infiltración de la médula no podría someterse a una quimioterapia agresiva ya que la mielosupresión podría desencadenar una septicemia.

En la especie felina, algunos estudios realizados tiempo atrás han señalado que aproximadamente el 70% de los gatos con linfoma presentan el virus de la leucemia felina (FeLV) (fig. 16). Por lo general, los gatos jóvenes con linfoma son positivos a FeLV, mientras que los gatos más viejos con linfoma son negativos.

Respecto al virus de la inmunodeficiencia felina (FIV) su infección también aumenta el riesgo de padecer linfoma. Los gatos infectados con ambos virus tienen 75 veces más probabilidad de desarrollar linfoma que los no infectados.

Los gatos jóvenes con linfoma: suelen ser positivos al virus de la leucemia felina y presentan un linfoma mediastínico.

Los gatos geriátricos con linfoma: suelen ser negativos al virus de la leucemia felina y presentan un linfoma gastrointestinal.,



En la especie felina la forma de presentación del linfoma parece relacionarse tanto con la edad del paciente como con infecciones por FeLV.

Protocolos

Hay principalmente dos variantes: la opción de administrar dosis de inducción y posterior mantenimiento, con reinducción en el futuro (protocolo COP) o la más agresiva durante un periodo de tiempo sin mantenimiento posterior (protocolo CHOP). Ambos proporcionan supervivencias similares, la elección dependerá de factores como los propietarios, el estado del paciente, las enfermedades concurrentes y el coste. También se puede utilizar monoquimioterapia.

Protocolo COP (de elección en gatos, fig. 32)

- Ciclofosfamida: 50 mg/m² VO, cada 48 horas; o 300 mg/m² VO, cada 3 semanas. La duración de la quimioterapia es variable al emplear este protocolo.
- Vincristina: 0,5 mg/m² IV, una vez a la semana.
- Prednisona: 40-50 mg/m² VO, cada 24 horas, durante una semana; posteriormente 20-25 mg/m² VO, cada 48 horas, o dexametasona: 4 mg/gato una vez a la semana.

Protocolo CHOP

- COP + doxorrubicina: 30 mg/m² o 1 mg/kg IV, cada 3 semanas. (Ver anexo de protocolos quimioterápicos).

Monoquimioterapia

- Para administrar quimioterapia con un solo fármaco disponemos de las siguientes opciones:
  - Doxorrubicina: 30 mg/m² (1 mg/kg) IV, cada 3 semanas.
  - Lomustina (CCNU): 60 mg/m² VO, cada 3 semanas.

Mantenimiento-LMP

- Clorambucilo: 20 mg/m² VO, cada 2 semanas.
- Metotrexato: 2,5 mg/m² VO, 2 o 3 veces por semana.
- Prednisona: 20 mg/m² VO, cada 48 horas.

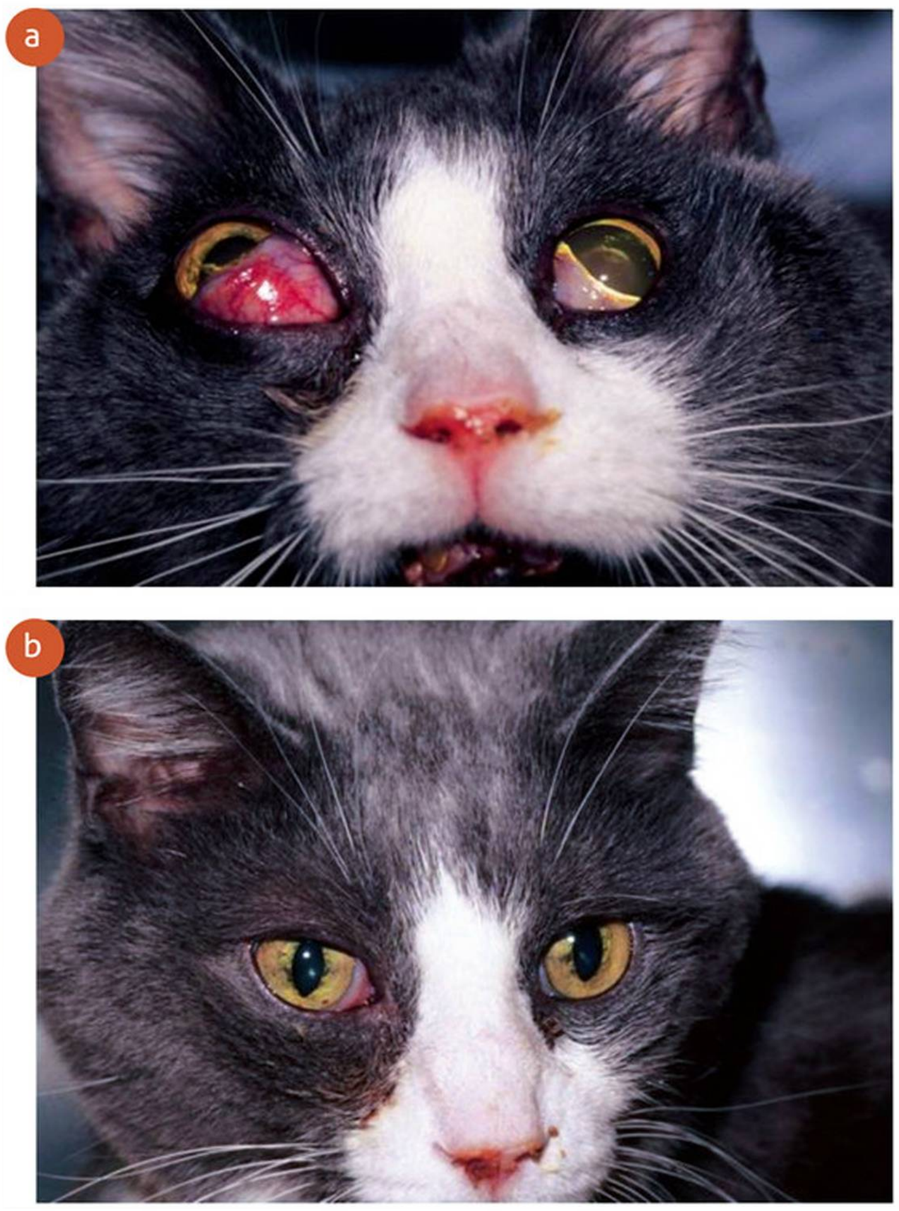
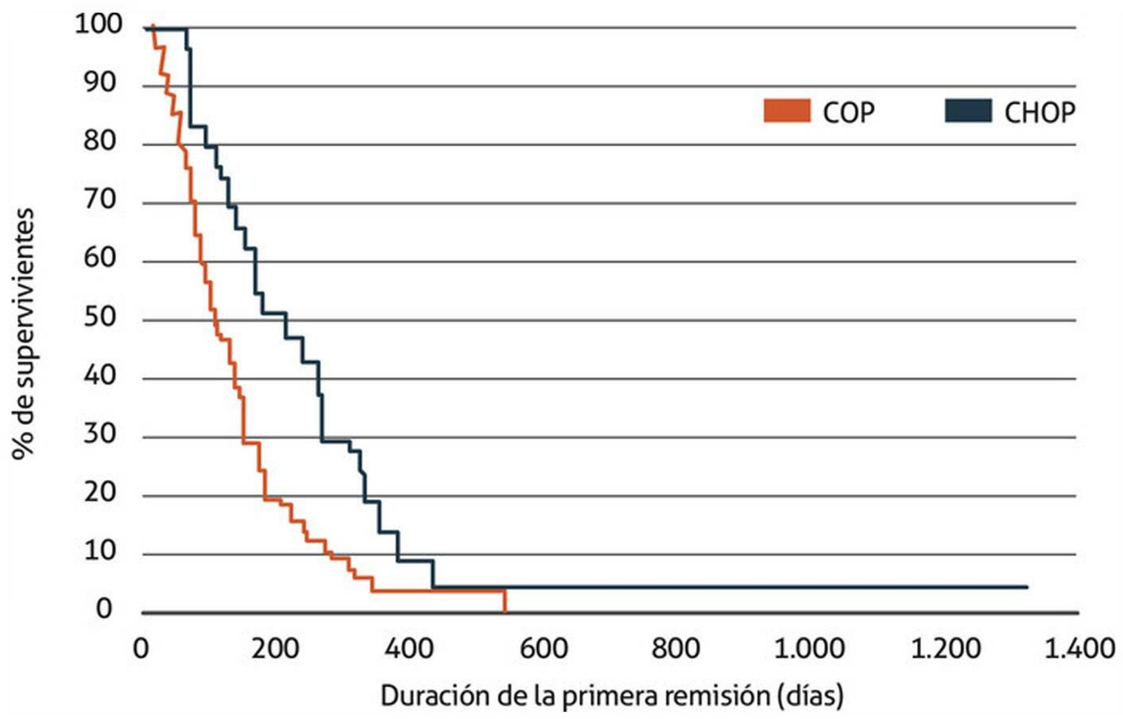


Figura 32. Tratamiento con asparaginasa, dexametasona y arabinósido de citosina en un gato con linfoma, antes de iniciar el tratamiento (a) y a las 23 horas de su inicio (b).

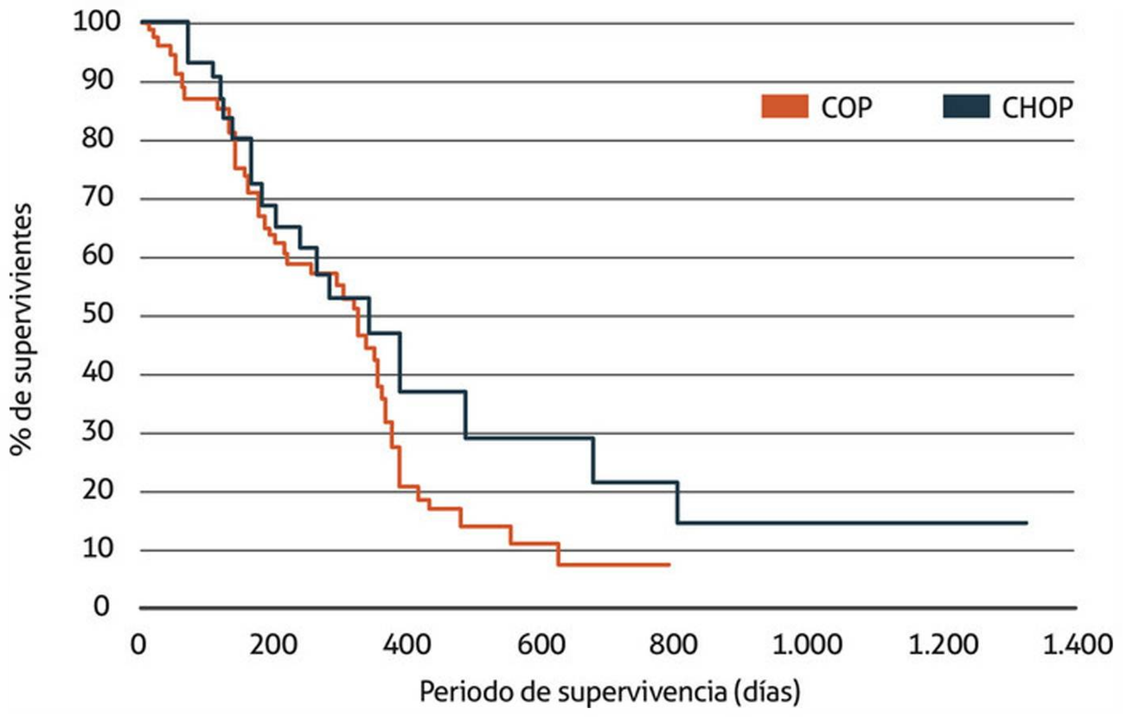
En esta figura se puede apreciar que el tiempo de supervivencia desde la primera remisión es ligeramente superior en los pacientes tratados con CHOP respecto a los tratados con COP.

Figura 33. Porcentajes de supervivencia desde la primera remisión.



En esta figura se da una visión más general de las supervivencias de cada grupo de pacientes. No hay variaciones relevantes en el número de supervivientes hasta que se superan los 400 días de tratamiento, momento en el que los pacientes en tratamiento CHOP muestran una supervivencia ligeramente superior.

Figura 34. Porcentajes de supervivencia general.



Monitorización

Conviene efectuar un hemograma cada 1-3 semanas y si detecta neutropenia disminuir o alternar la dosis. Es necesario realizar un análisis bioquímico cada 1-2 meses.

Resultados postratamiento

En perros, el 80-90% de los pacientes presentan una respuesta positiva. La supervivencia prevista es de 12-18 meses, aunque el 20-30% puede llegar a más de 2 años.

En el caso de los gatos, el 60-70% presentan una respuesta positiva con unos 6-12 meses de supervivencia. Los individuos positivos a FeLV presentan peor pronóstico. Los gatos con linfoma linfocítico intestinal habitualmente viven más de 2 años.

Evaluación de los fármacos

En las figuras 33 y 34 se muestra una comparativa de los dos tratamientos de primera elección. Hay que recordar que ambos protocolos pueden tener efectos tóxicos sobre el paciente (fig. 35).

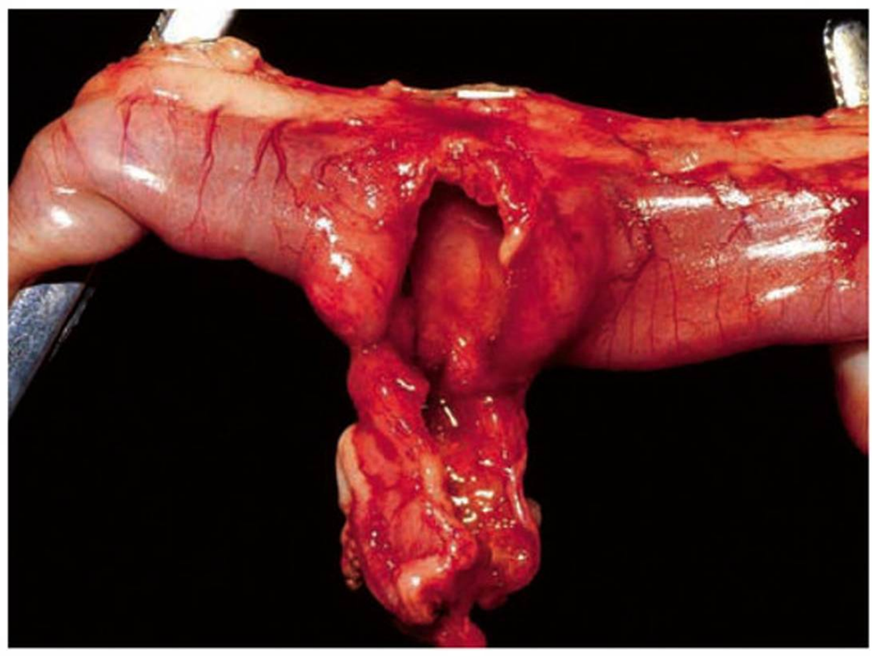
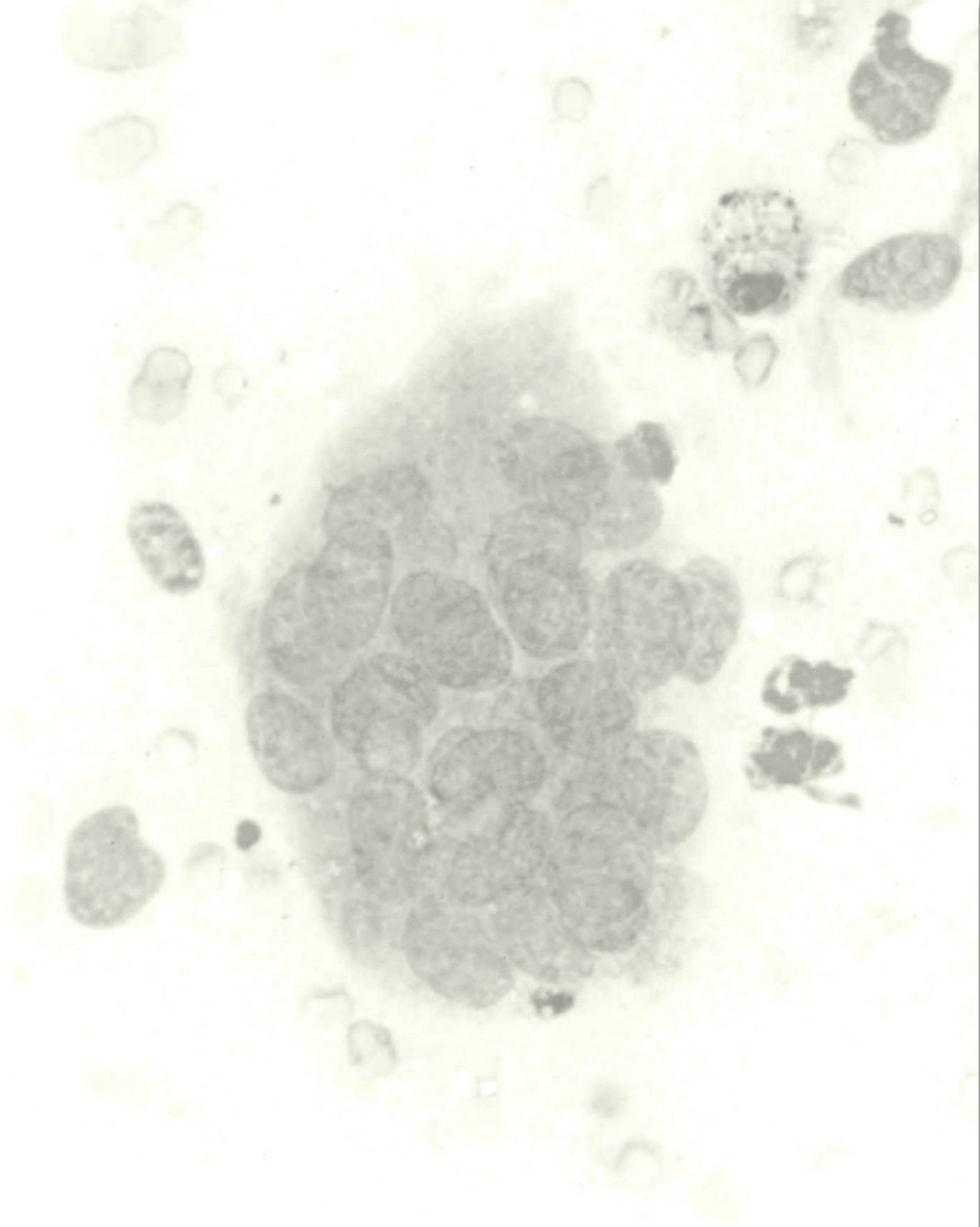


Figura 35. Perforación intestinal, consecuencia del tratamiento, en un gato con linfoma digestivo que recibió quimioterapia.



SARCOMAS EN EL PUNTO DE INYECCIÓN

SARCOMAS

Fibrosarcomas

Suelen aparecer en gatos viejos y son de presentación solitaria en cualquier localización (fig. 36). El tratamiento de elección es la cirugía aunque también se puede aplicar radioterapia según la situación.

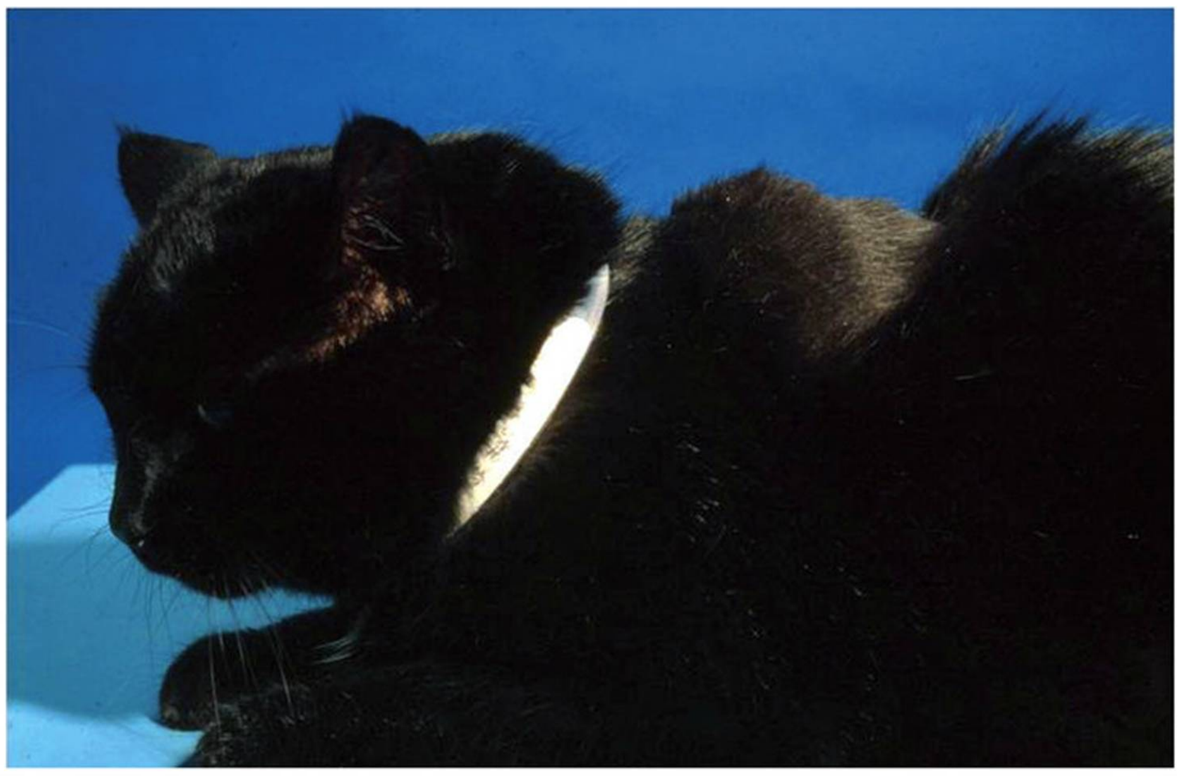


Figura 36. Ejemplo de sarcoma felino.

Sarcomas en el punto de inyección

Desde los años 90 se ha descrito una relación entre las inyecciones (vacunas y cualquier medicamento inyectable) y los sarcomas de tejidos blandos. El más común en su aparición es el fibrosarcoma aunque también se han descrito otros sarcomas de tejidos blandos. En un principio se creía que tenían relación con las vacunas de rabia y leucemia y no con el resto, pero se demostró que ocurre con cualquier vacuna o inyección. Aparecen 1-3 casos por cada 10.000 gatos vacunados, unos 20.000 anuales en Estados Unidos.

Existen numerosos estudios sobre sarcomas en el punto de inyección (SPI) de los cuales se muestran algunos resultados a continuación.

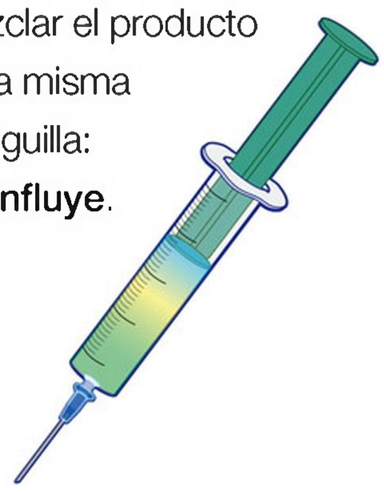
Respecto a la prevalencia:

- 1-2 de cada 10.000 tienden a desarrollar sarcoma.
- 0,32 de cada 10.000 en otro estudio de la UCD.
- 11,8 de cada 10.000 desarrollaron reacciones posvacunales.

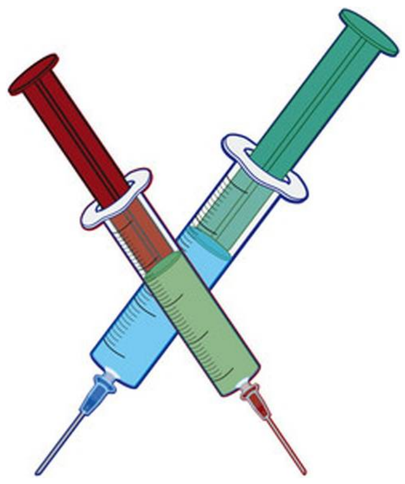
En cuanto a las posibles causas, la patogenia no está bien definida aunque se orienta hacia los adyuvantes y la respuesta inmune local contra los antígenos. Sin embargo, este mecanismo no ha sido documentado. La inflamación se ha considerado como desencadenante aunque algunos gatos no la presentan. La implicación de los retrovirus también se ha descartado como desencadenante.

Factores evaluados como posibles desencadenantes del sarcoma y su resultado

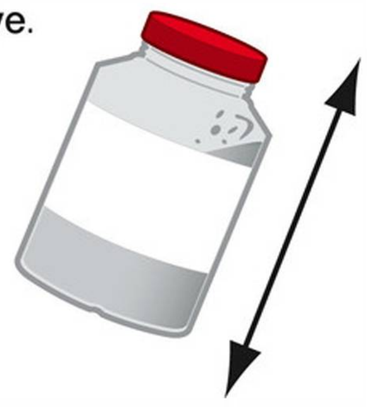
1. Mezclar el producto en la misma jeringuilla: **no influye**.



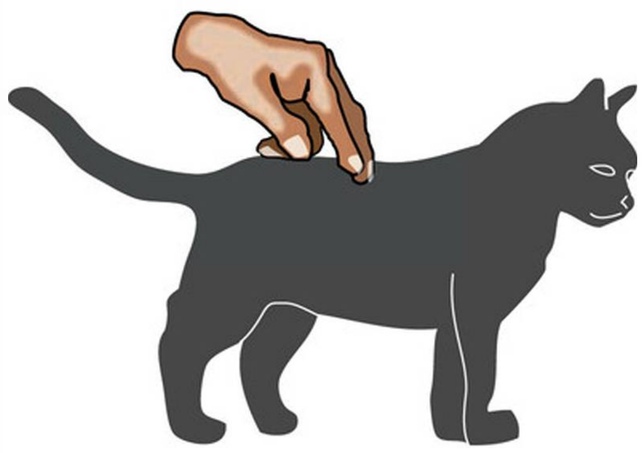
2. Tipo de jeringuilla: **no influye.**



3. Agitar previamente el bote (cuando son multidosis): **no influye**.



4. Masajear el área de inyección posteriormente a la inoculación: **no influye**.



5. Esterilizar y reutilizar la jeringuilla: **no influye**.



6. Calibre de la aguja: **no influye**.



Conclusiones:

Cualquier vacuna o inyección puede provocarlos. No se considera que estén especialmente asociados a la vacuna de la leucemia felina o la rabia. Aunque se desconoce la patogenia exacta, se cree que pueden estar implicados tanto los adyuvantes como la respuesta inmunitaria local frente a los antígenos (inflamación). Un dato interesante a tener en cuenta es que el fármaco que con más frecuencia se inyecta en gatos (una o dos veces al día) es la insulina, y no hay ningún informe de sarcomas asociados con esta inyección en gatos.

7. Tipo y marcas de productos: **no influye**.



8. Temperatura de inoculación: la vacuna fría **sí parece tener cierta relación**.



Curso clínico de los fibrosarcomas posinyección

La forma de presentarse y evolucionar de un fibrosarcoma es mediante la formación de una masa de tejido blando de crecimiento rápido en la zona de inyección. Habitualmente tarda en aparecer más de 2-3 meses tras la inyección y puede estar precedida o no de reacción inflamatoria.

Se debe sospechar de este tipo de sarcoma en gatos con una masa superficial o profunda en las regiones interescapulares o del muslo, y se debería intentar emitir el diagnóstico inmediatamente (figs. 37 y 38).

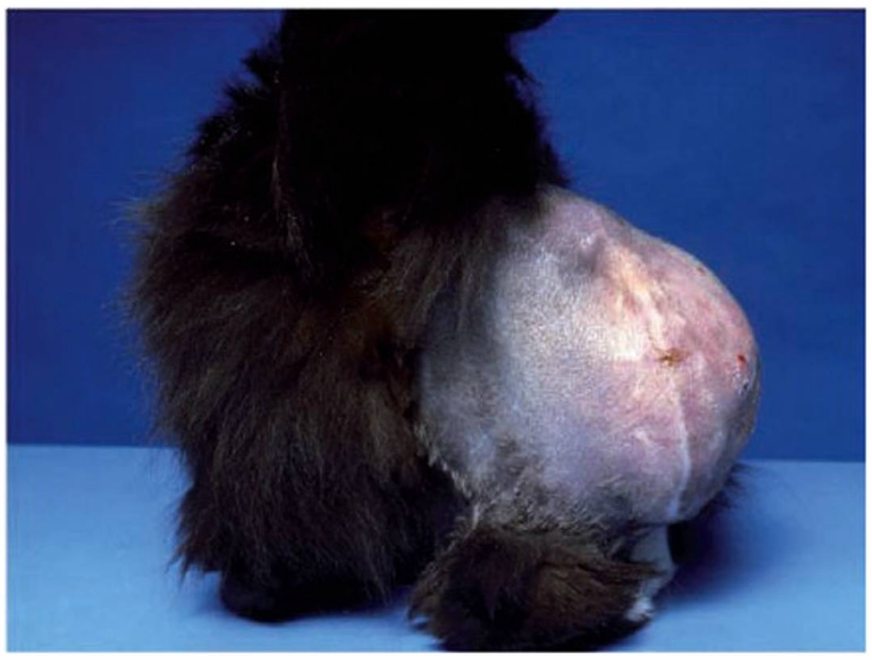
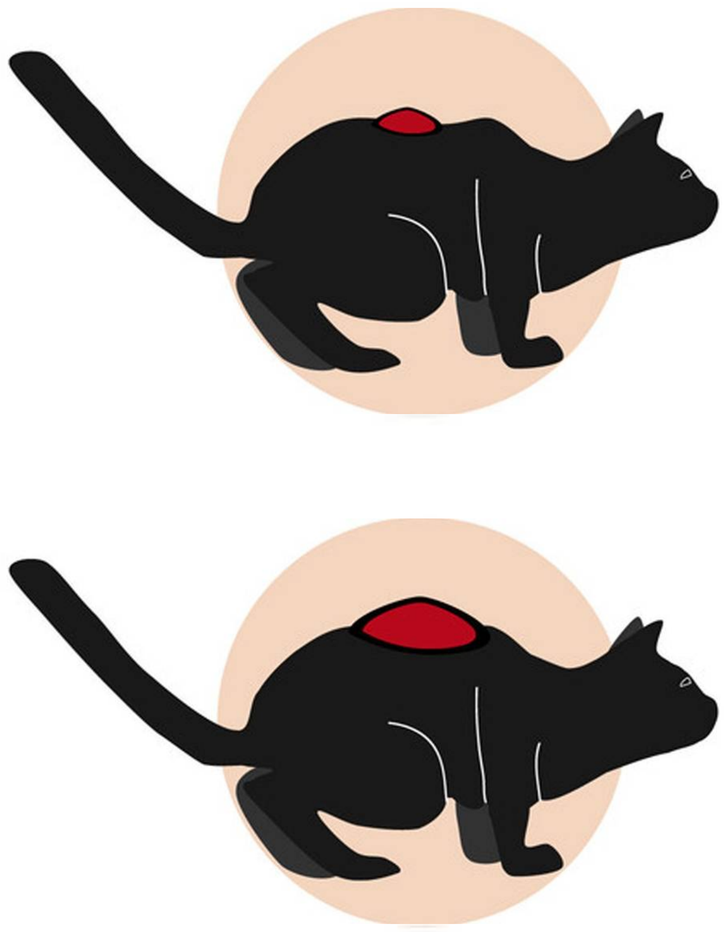


Figura 37. Recidiva de un fibrosarcoma, se puede apreciar el tejido cicatricial de la cirugía anterior.

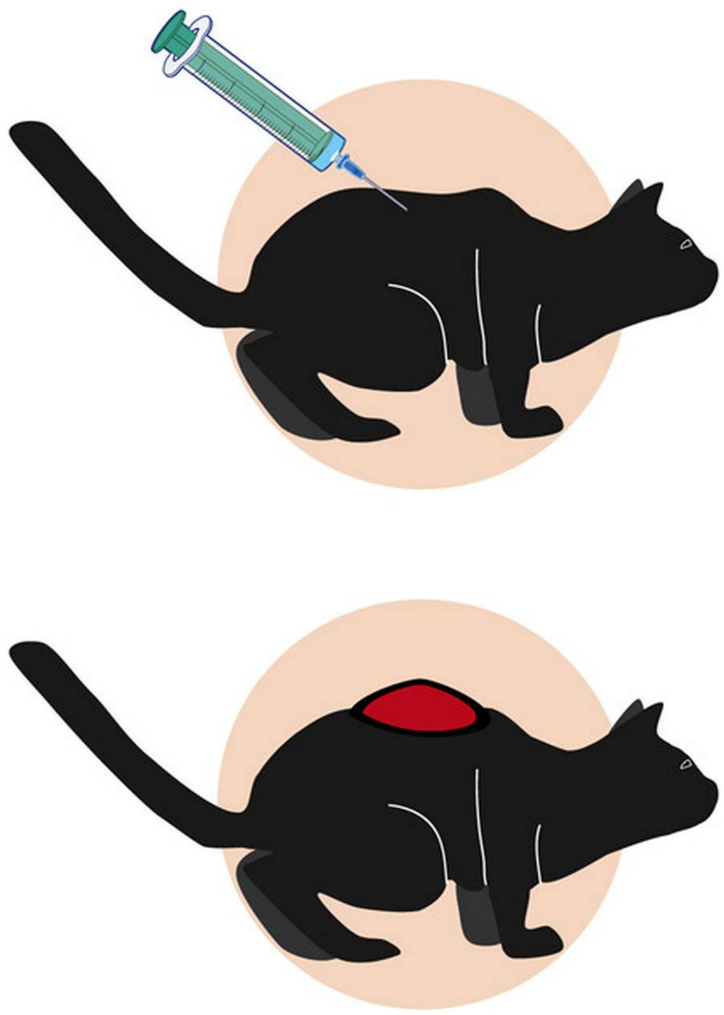


Figura 38. Fibrosarcoma en la extremidad posterior.

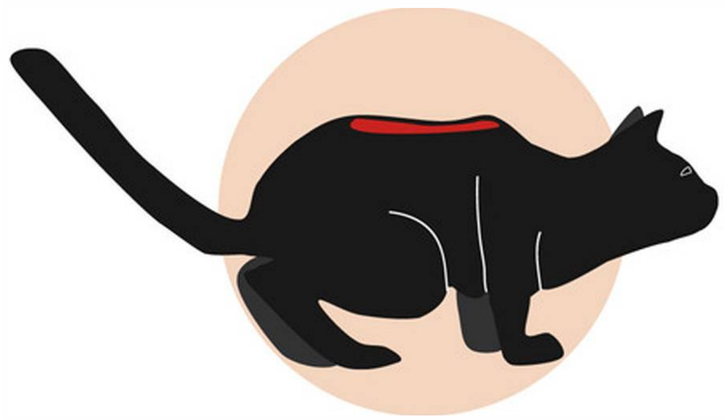
- La aparición de una masa de tejido blando de crecimiento rápido en la zona de inyección es compatible con un fibrosarcoma.



- Los fibrosarcomas aparecen semanas o meses tras la vacunación.



- Pueden estar precedidos de inflamación pero ésta no debería durar más de 6 semanas.





- Suelen aparecer en la región interescapular, en el tórax o en el muslo.



- Presentan un alto índice de metástasis.



Aunque la mayoría de los fibrosarcomas en perros y gatos tienen baja capacidad metastásica, los fibrosarcomas asociados a vacunas son bastante agresivos y deberían ser tratados conforme a este principio. Aunque se están realizando estudios, según los resultados descritos en la literatura y nuestros propios datos procendentes del seguimiento de nuestros pacientes en la clínica, el porcentaje de metástasis de estos sarcomas es alto, posiblemente incluso del 50 al 70%. Muchos gatos con sarcomas en el punto de inyección presentan metástasis en el momento del diagnóstico; en algunos casos el motivo de la consulta son las metástasis oculares.

La Asociación Americana de Especialistas en Felinos recomienda la "Regla de 3-2-1": preocuparse si la masa persiste más de 3 meses, mide más de 2 cm, y aparece después de 1 mes de la inyección.

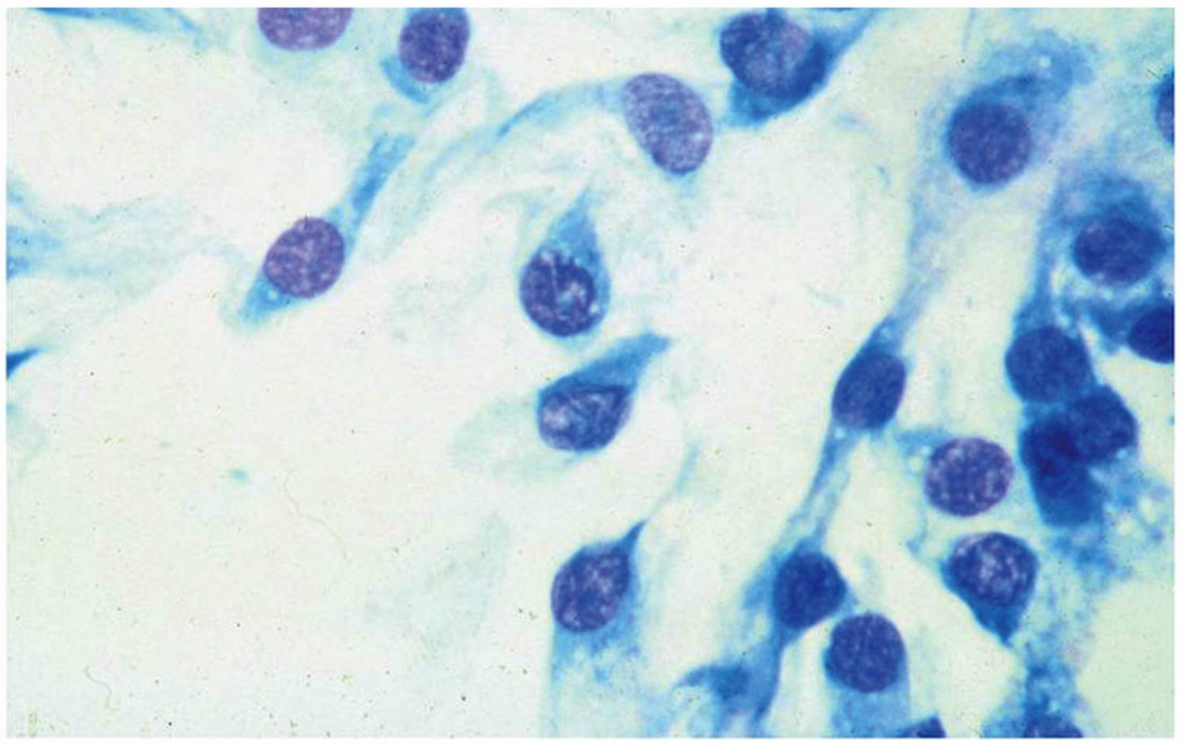


Figura 39. En esta muestra se observa una población celular fusiforme característica del sarcoma.

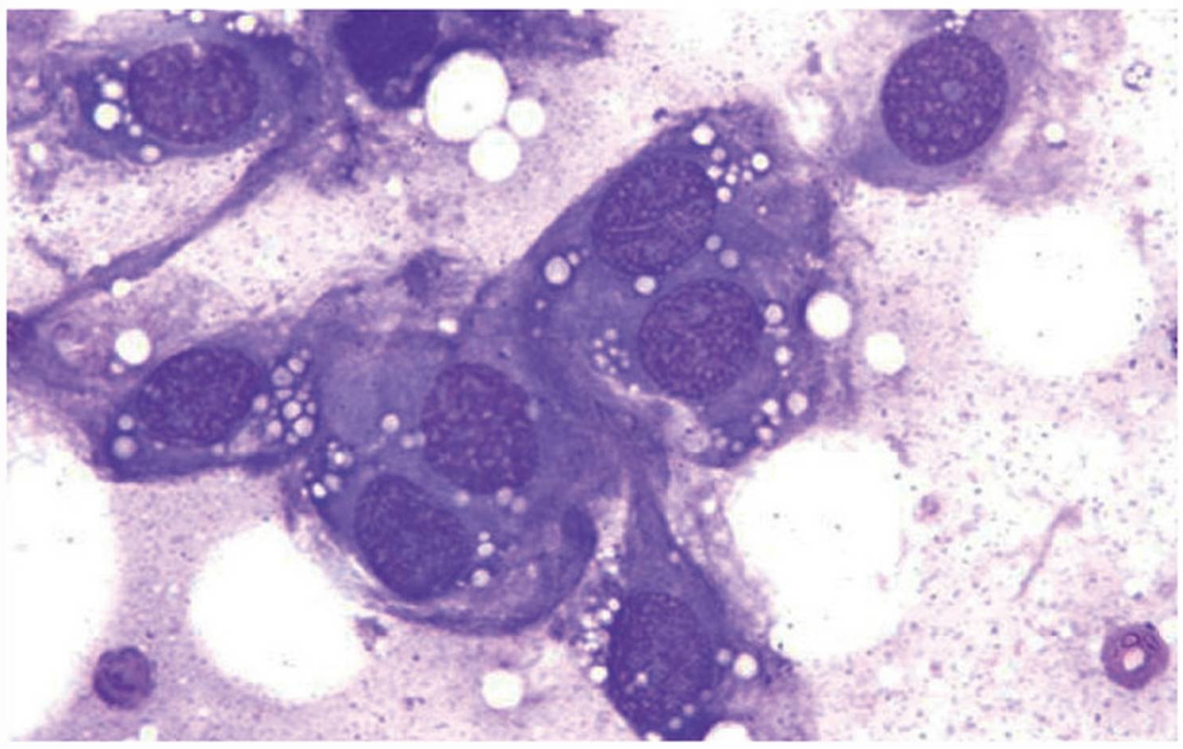


Figura 40. Sarcoma en el punto de inyección. En esta ocasión las células aparecen agrupadas, razón por la que puede llevar a confusión. No obstante, se pueden identificar los citoplasmas fusiformes que se encuentran superpuestos.

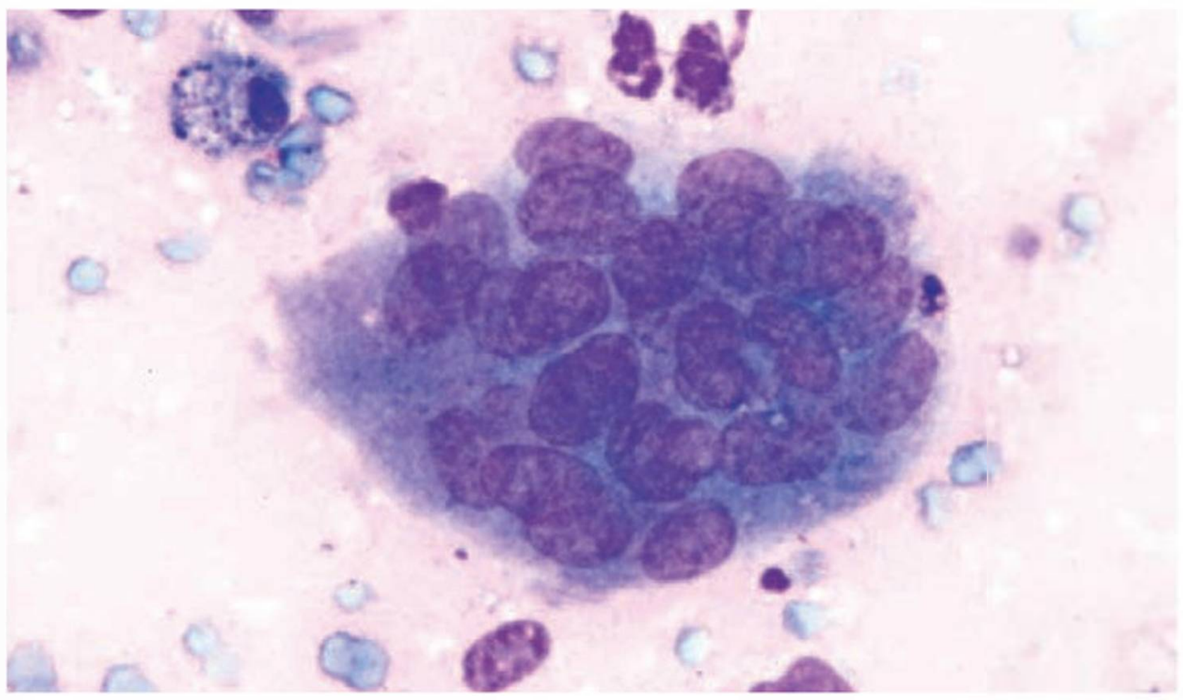


Figura 41. Célula gigante en un sarcoma en el punto de inyección. Podría confundirse con un carcinoma pero en este caso era una célula gigante multinucleada que acompañaba a las células del sarcoma.

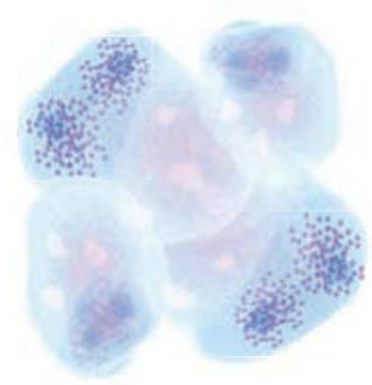
Diagnóstico

Según la evolución del fibrosarcoma podemos optar por realizar citología o biopsia.

Citología

Debemos recordar que la imagen citológica de los sarcomas puede ser muy variable como muestran las figuras 39, 40 y 41.

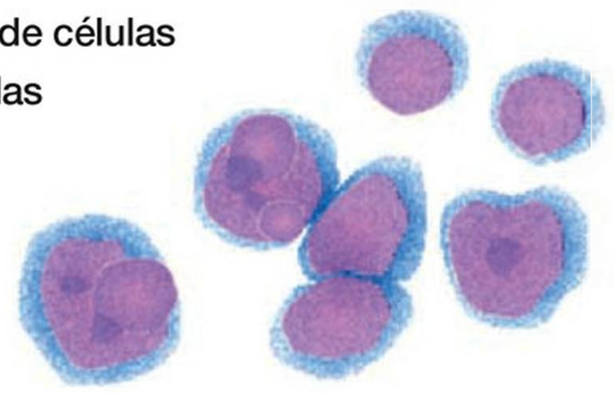
Carcinomas



Sarcomas



Tumor de células redondas



Como en todas las citologías tumorales, es esencial saber diferenciar qué tipo celular es el precursor de la neoplasia y poder categorizarla como carcinoma, sarcoma o tumor de células redondas.

Las consideraciones para interpretar la citología de sarcomas son:

- La mayoría de las células están individualizadas, aunque puede haber agrupaciones (especialmente en las extensiones por impresión) o células gigantes que se asemejan a carcinomas.
- Las células de la mayoría de los tumores mesenquimatosos son fusiformes, poligonales, poliédricas u ovales, con citoplasma de color azul o rojizo-azul oscuro y con núcleos irregulares.

- En la mayoría de los sarcomas las células tienen tendencia a formar "pseudópodos" y los núcleos sobresalen sobre el citoplasma.
- Muchas veces se pueden encontrar células fusiformes en inflamaciones crónicas sin indicar por ello la presencia de un sarcoma.
- Siempre hay que buscar células inflamatorias.
- A veces los sarcomas no exfolian bien.

Conclusiones

Aunque las aspiraciones con aguja fina pueden aportar una respuesta definitiva, presentan un 30-40% de falsos negativos, por lo que puede ser necesario realizar una biopsia ya que los sarcomas no siempre producen exfoliación celular.

Biopsia de incisión

Hay que tener cuidado con el tamaño y localización de la muestra para que sea representativa. Si es periférica a la lesión puede ser inflamatoria, si es de la parte central de la lesión puede haber necrosis.

Evolución

Si tras las pruebas diagnósticas tenemos lo que parece ser una inflamación, se puede optar por observar su evolución para no someter al paciente a una cirugía, posiblemente innecesaria, o por extirpar la zona, ya que es posible que evolucione a tumor y después sea demasiado tarde. No hay acuerdo al respecto. La mayoría de los clínicos monitorizan la lesión durante 10-14 días.

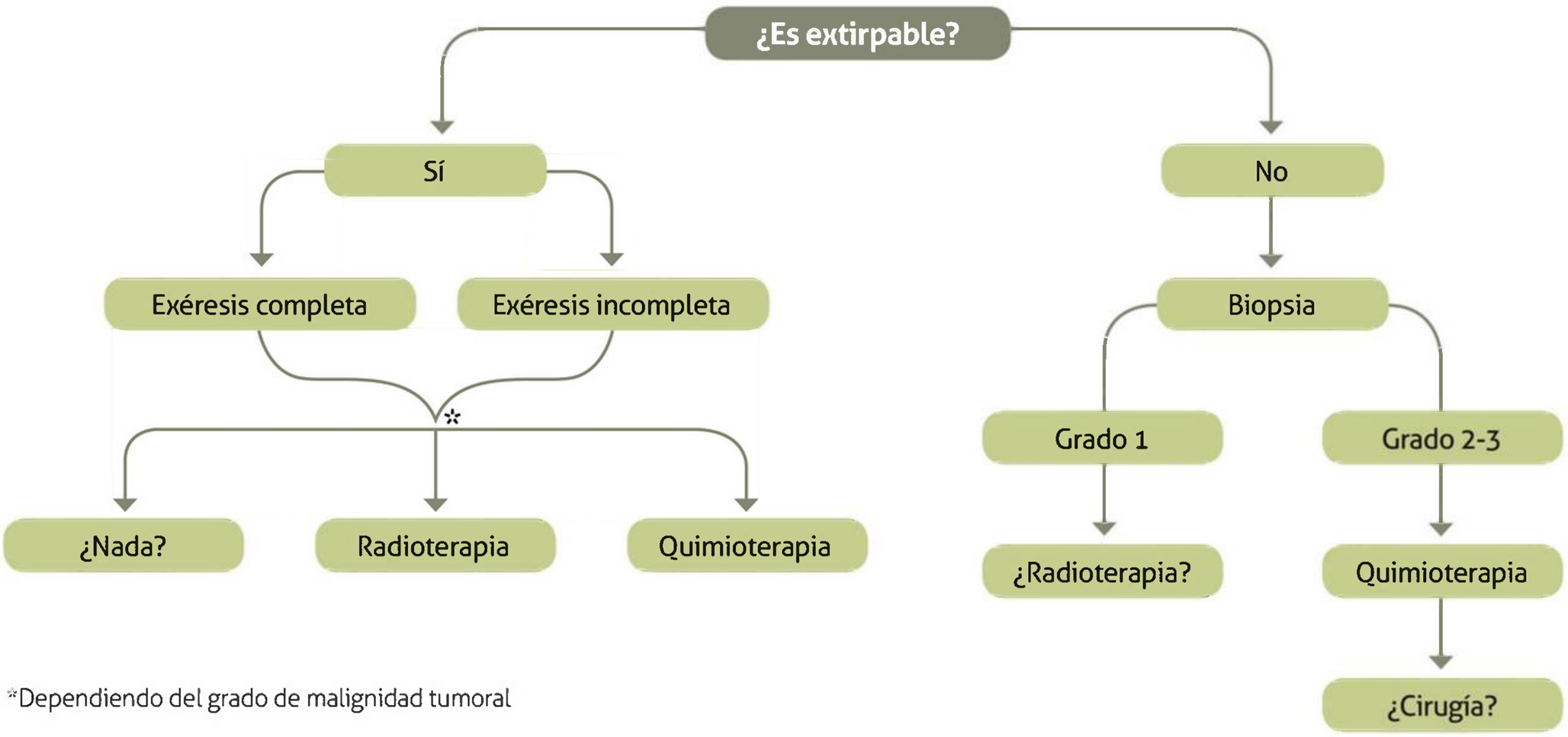
Tratamiento

Para plantear el tratamiento más apropiado es importante conocer bien el comportamiento biológico de estos tumores:

- Los sarcomas en el punto de inyección son localmente muy invasivos.
- Aunque los fibrosarcomas tienen bajo potencial metastásico, los SPI son los que más metástasis producen (50-70%) y esto ha de tenerse en cuenta.

Con esta información se puede plantear el tratamiento (fig. 42).

Enfoque terapéutico del sarcoma en el punto de inyección



*Dependiendo del grado de malignidad tumoral

Figura 42. Enfoque terapéutico de los sarcomas en el punto de inyección (SPI).

Cuando nos encontramos ante el caso de un gato que presenta un sarcoma se nos plantean varias dudas: ¿Qué tratamiento debemos instaurar? ¿Simplemente debemos observar cómo evoluciona? ¿Es mejor extirpar? ¿Debemos aplicar también quimioterapia o radioterapia?

La respuesta a estas preguntas es que debemos estudiar cada caso en particular. Antes de optar por un tratamiento hay que a evaluar al paciente para conocer su situación.

Disponemos de varios métodos para evaluar la diseminación tumoral, como son las radiografías de tórax o locales (fig. 43), la ecografía para evaluar la ausencia o presencia de metástasis en las vísceras y la tomografía computarizada (TAC) (fig. 44-48).

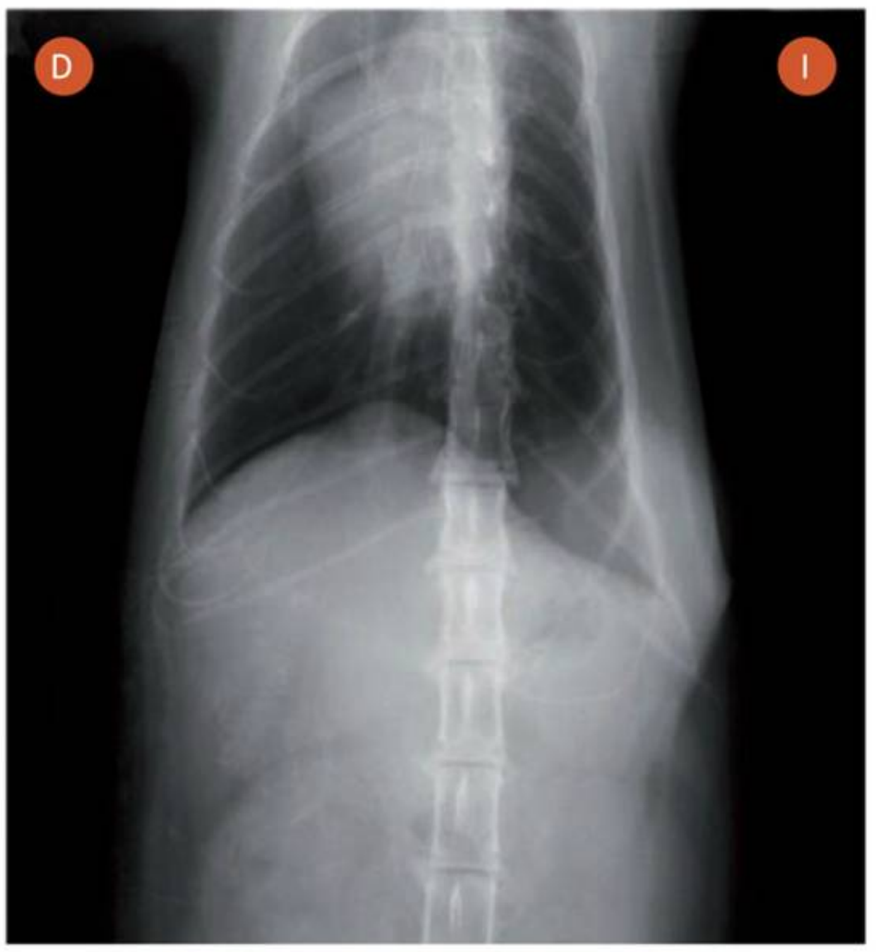
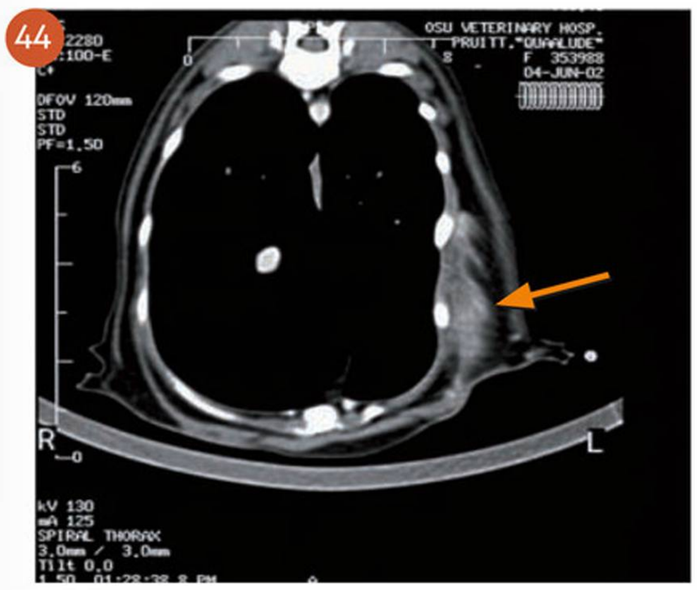
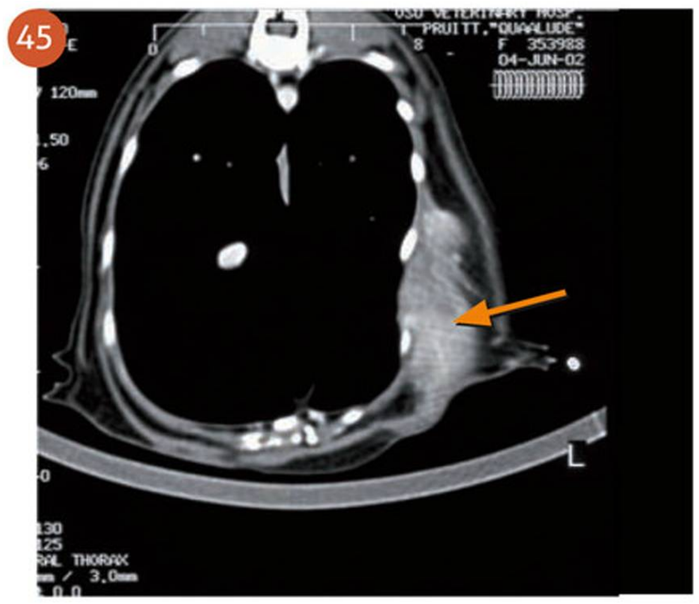
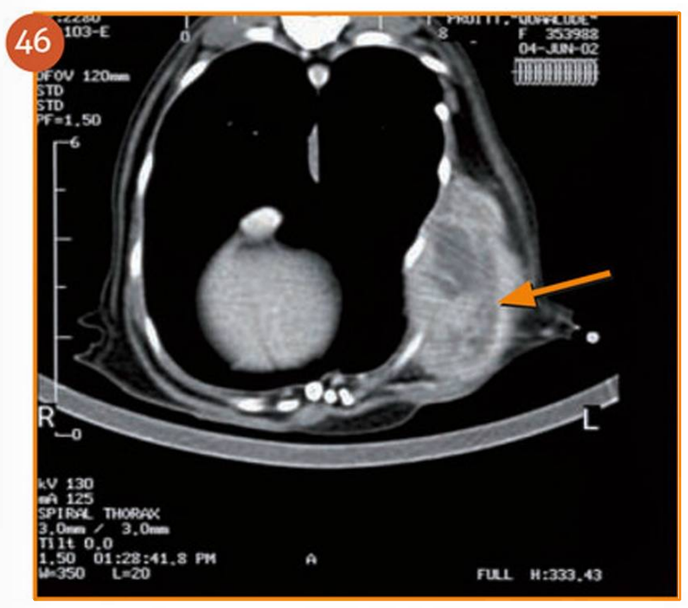


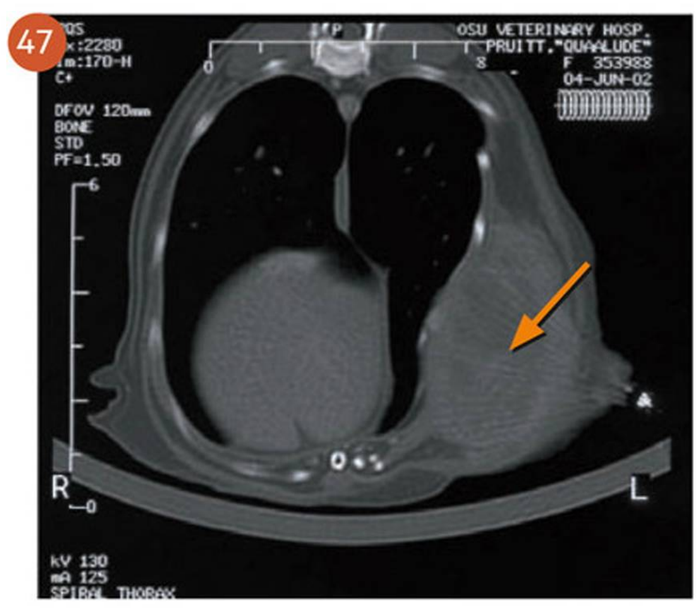
Figura 43. Radiografía ventrodorsal de un gato con SPI. La evaluación radiológica es un método sencillo, aunque no el más efectivo en estos casos.

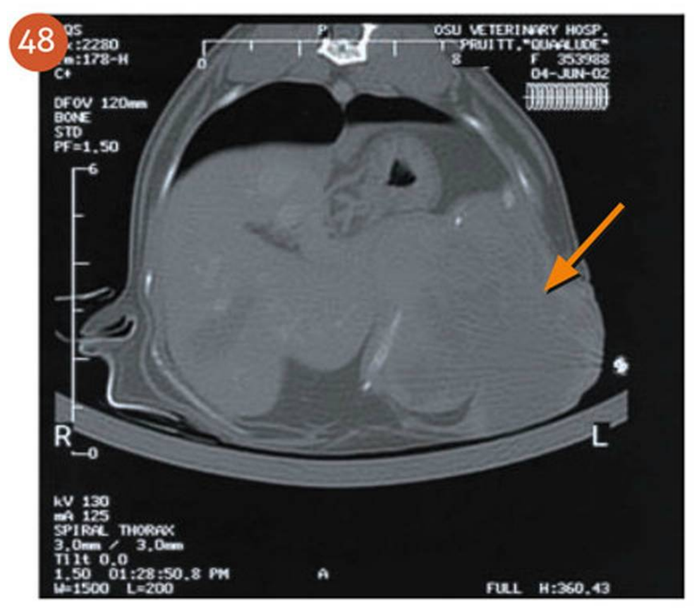




Figuras 44-48. La tomografía es sin duda la técnica diagnóstica más precisa aunque también la más cara. En estas imágenes podemos apreciar los diferentes cortes de un paciente con un sarcoma sobre la pared costal. Se detectan las zonas afectadas (flechas), la deformación de la cavidad torácica e incluso la invasión en la cavidad abdominal.







Tratamiento quirúrgico

Es el tratamiento de elección para este tipo de tumores. Debe ser una cirugía muy agresiva, con amplios márgenes para extirparlo "a la primera". La actuación debe ser inmediata una vez definido el diagnóstico (por citología o biopsia) siempre que no exista enfermedad metastásica.

Una vez extirpado, debe realizarse un estudio histopatológico del tejido para confirmar que se ha extraído todo el tumor y los bordes están libres (fig. 49).

La primera escisión radical del tumor es esencial para aumentar el tiempo previo a la recidiva. La escisión quirúrgica de SPI relativamente pequeños (menores de 2 cm de diámetro) se asocia con remisiones de larga duración.

La localización apical del tumor y su consiguiente facilidad para extirparlo con amplios márgenes ayuda a conseguir una mayor supervivencia en los pacientes, por lo que algunos veterinarios han optado por administrar las vacunas en el espacio subcutáneo de zonas más distales, como por ejemplo en las extremidades o la cola.

Hay que tener en cuenta que la cirugía por sí sola es raramente curativa (fig. 50).

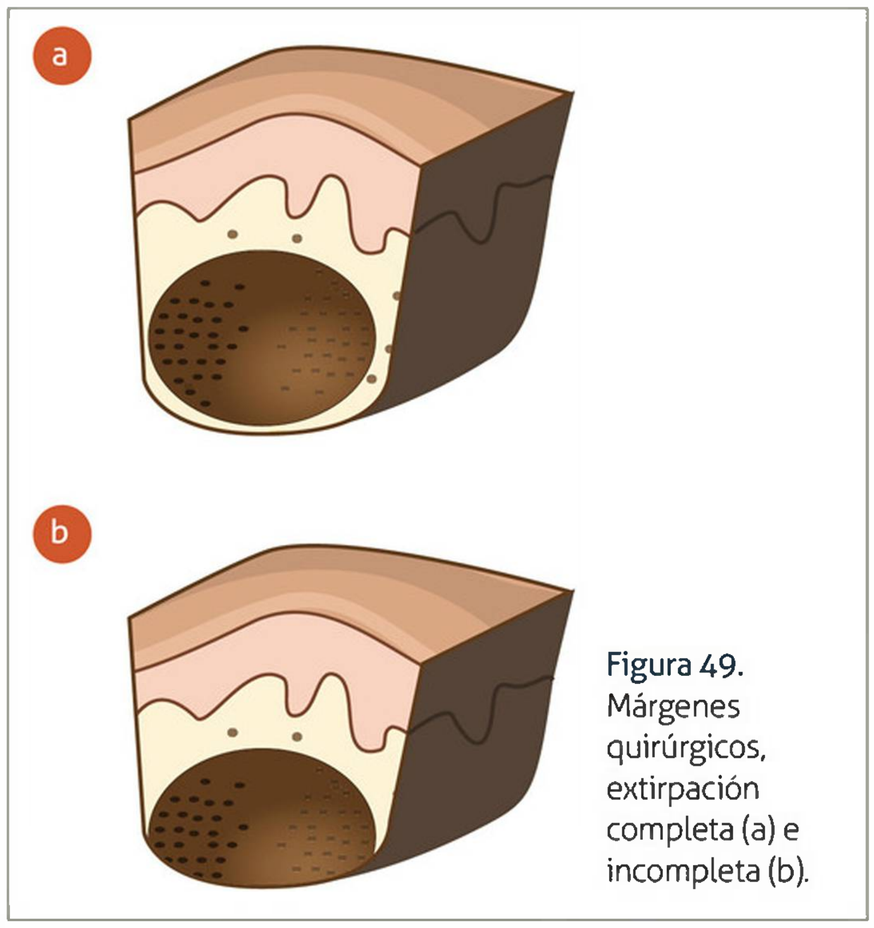


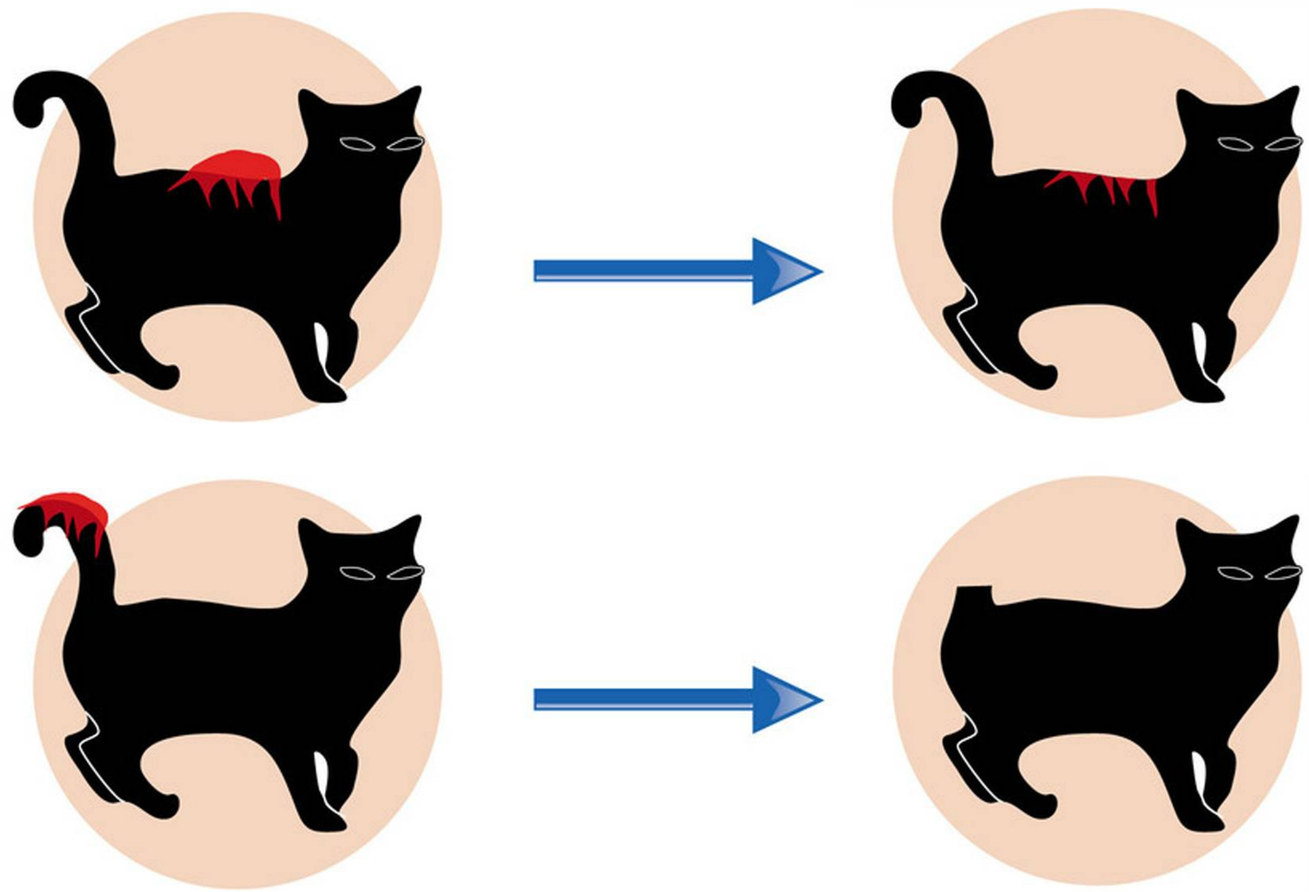
Figura 49. Márgenes quirúrgicos, extirpación completa (a) e incompleta (b).



Figura 50. Aspecto del paciente tras una exéresis agresiva de un SPI.

Cirugía conservadora: tiempo de supervivencia de 60 días.

Cirugía agresiva: tiempo de supervivencia de 370 días.



En las figuras 51 y 52 se muestran los periodos de recidivas en función de la experiencia del veterinario y de la agresividad de la intervención. En ambos gráficos se aprecia que el intervalo de tiempo desde la intervención hasta la recidiva es mayor en los gatos en los que la cirugía fue más agresiva.

Figura 51. Periodo hasta la primera recidiva en gatos con posible SPI tratados mediante escisión quirúrgica por veterinarios generalistas (línea naranja) o por veterinarios de un centro de referencia (línea azul). Hershey A. E. *et al.* 2000.

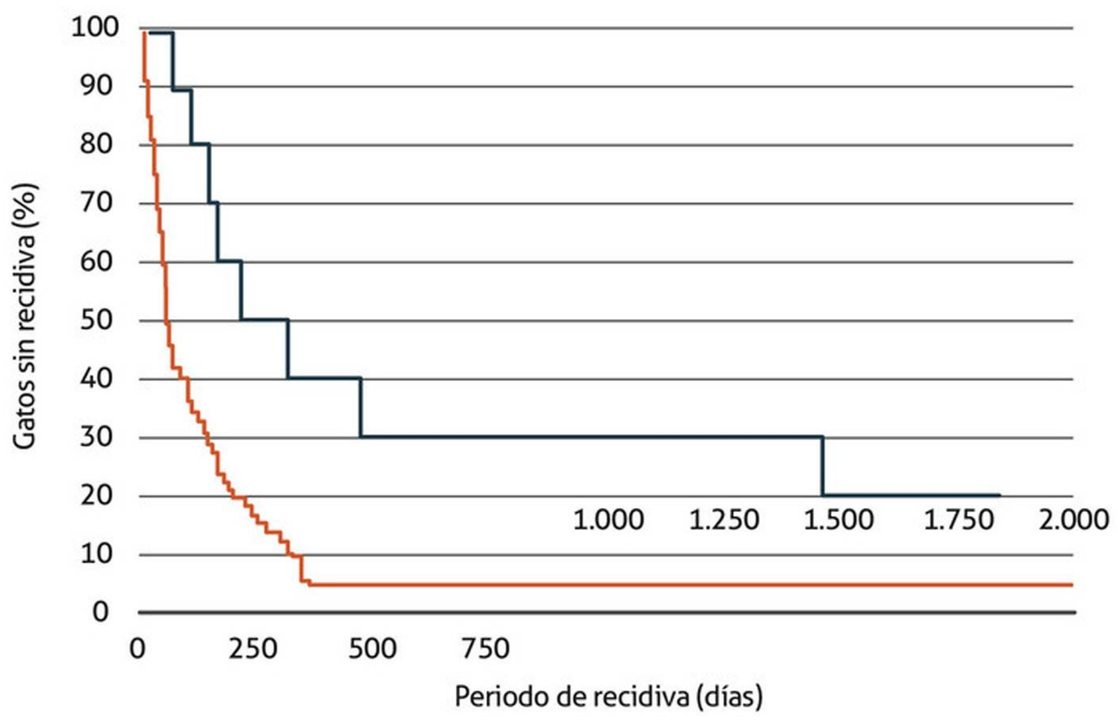
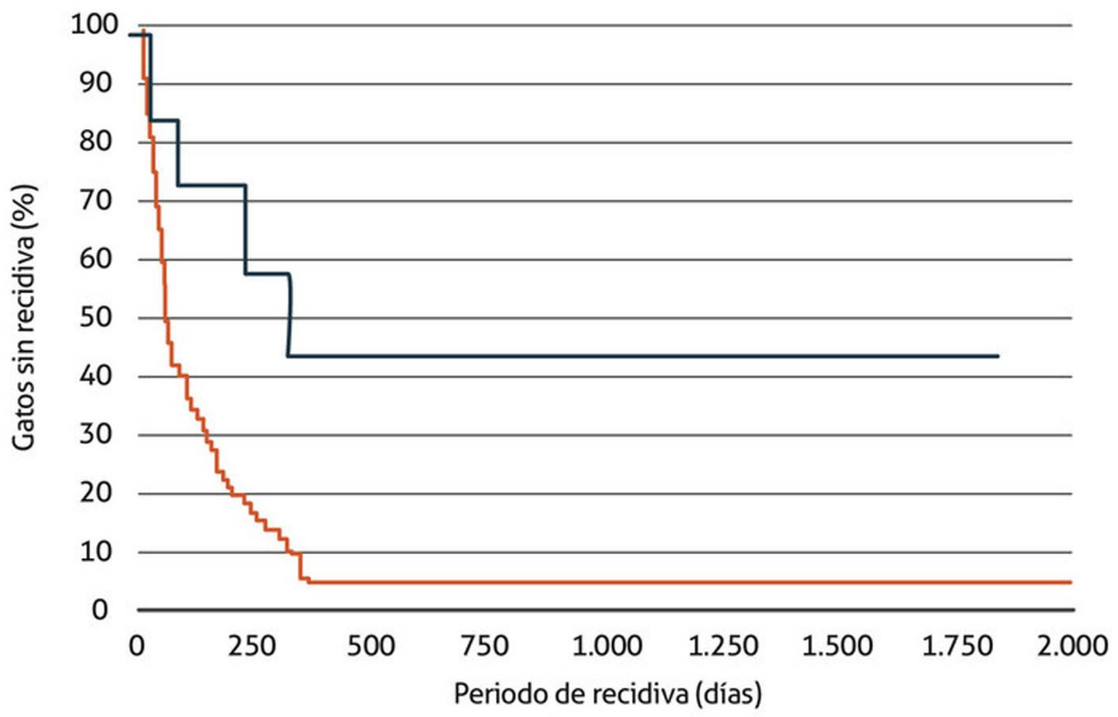


Figura 52. Periodos de recidivas en gatos con una primera escisión radical (línea azul) o con una escisión marginal amplia (línea naranja).



Tratamiento según grado y estadio

Al realizar la biopsia podremos clasificar el tumor en:

- Bien diferenciado (**grado 1**): el tratamiento de elección es la cirugía.
- Moderadamente diferenciado (**grado 2**): el tratamiento de elección es la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia.
- Escasamente diferenciado (**grado 3**): el tratamiento de elección puede ser la cirugía (es posible que no mejore mucho si está muy infiltrado o metastatizado), la radioterapia o la quimioterapia (hay que tener en cuenta que cuanto más indiferenciado está, mejor respuesta tiene a la quimioterapia).

Si la biopsia ha sido por escisión podremos evaluar si se ha extirpado el tumor con amplios márgenes.

Tratamiento quimioterápico

Si ya se ha desarrollado metástasis, la quimioterapia no suele ser eficaz.

Protocolo de quimioterapia AC:

- Doxorrubicina: 1 mg/kg IV, cada 3 semanas.
- Ciclofosfamida: 200-300 mg/m^2 VO, 10 días después de cada ciclo de doxorrubicina.

Protocolo de quimioterapia con carboplatino:

- Carboplatino: 200-280 mg/m^2 IV, cada 3-4 semanas.

Aunque el papel de la quimioterapia adyuvante posoperatoria no se ha evaluado meticulosamente, los gatos con tumores grandes o extirpados parcialmente pueden mejorar si se tratan con mitoxantrona y ciclofosfamida, doxorrubicina y ciclofosfamida o carboplatino. Se han observado remisiones completas o parciales en gatos con sarcomas asociados a vacunas no extirpables o metastásicos tratados con combinaciones de doxorrubicina/ciclofosfamida o sólo con carboplatino; algunos de estos gatos han mostrado remisión durante más de 1 año.

Prevención

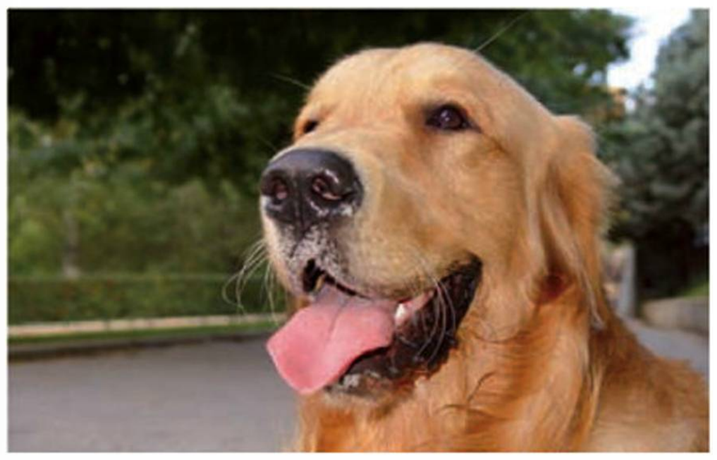
Se puede optar por cambiar las estrategias de vacunación, ya sea realizando vacunaciones más espaciadas o utilizando otras vías de administración.

Ejemplo de protocolo de vacunación (varía según la zona):

- Cada 3 años.
- Elegir sitios de inoculación específicos. Por ejemplo, la rabia en la extremidad posterior derecha, la leucemia en la extremidad posterior izquierda y la trivalente felina en la pared torácica.

Por todo ello se opta por realizar protocolos racionales de vacunación, la clave es equilibrar el riesgo con el beneficio. Deben utilizarse siempre las vacunas básicas y después elegir las opcionales según lo requiera el paciente.

HEMANGIOSARCOMAS



Golden Retriever



Pastor Alemán



Labrador



Boxer



Rottweiler

HEMANGIOSARCOMAS

El hemangiosarcoma (HSA) es una neoplasia maligna que se origina a partir de células pluripotenciales de la médula ósea y que circulan en sangre. Es muy agresivo, la mayoría de sus formas anatómicas son infiltrantes y metastatizan enseguida, exceptuando el HSA dérmico primario y el de tercer párpado, que tienen menos potencial metastásico que los subcutáneos.

Epidemiología

El HSA supone aproximadamente el 7% de las neoplasias caninas y predomina en machos geriátricos de 8 a 10 años de edad. Las razas más predispuestas son el Pastor Alemán y el Golden Retriever.

Estudio del porcentaje de razas afectadas por hemangiosarcoma. Resultados extraídos a partir de necropsias (Craig L.E., 2001):

- Golden Retriever: 31,5%.
- Pastor Alemán: 32,7%.
- Labrador: 22%.
- Boxer: 7,5%.
- Rottweiler: 6,9%.

ORIGEN DEL TUMOR

Aurícula derecha: 25%
Bazo: 50%
Hígado: 5%
} 5% simultáneamente

Tejido subcutáneo: 13%
Otros órganos: 1-2%

Signos clínicos

Los signos clínicos suelen relacionarse con la localización del tumor o sus metástasis, con la rotura del mismo, con coagulopatías o con arritmias cardiacas.

La muerte del paciente puede deberse a la rotura del tumor (hemorragia) o a las arritmias ventriculares (frecuentes en perros con HSA esplénicos o cardiacos).

También puede producirse una distensión abdominal en perros con rápido crecimiento tumoral o hemoabdomen, así como una insuficiencia cardiaca congestiva derecha (causada por taponamiento cardiaco u obstrucción de la vena cava posterior) y arritmias.

La aparición de masas es la causa más común de consulta en los HSA cutáneos o subcutáneos (fig. 52).



Figura 52. Hemangiosarcomas cutáneos en un cachorro de Labrador Retriever.

Diagnóstico

Radiología

El estudio radiológico es interesante para identificar el tumor primario o para ayudar a la estadificación localizando sus metástasis (figs. 53-56).

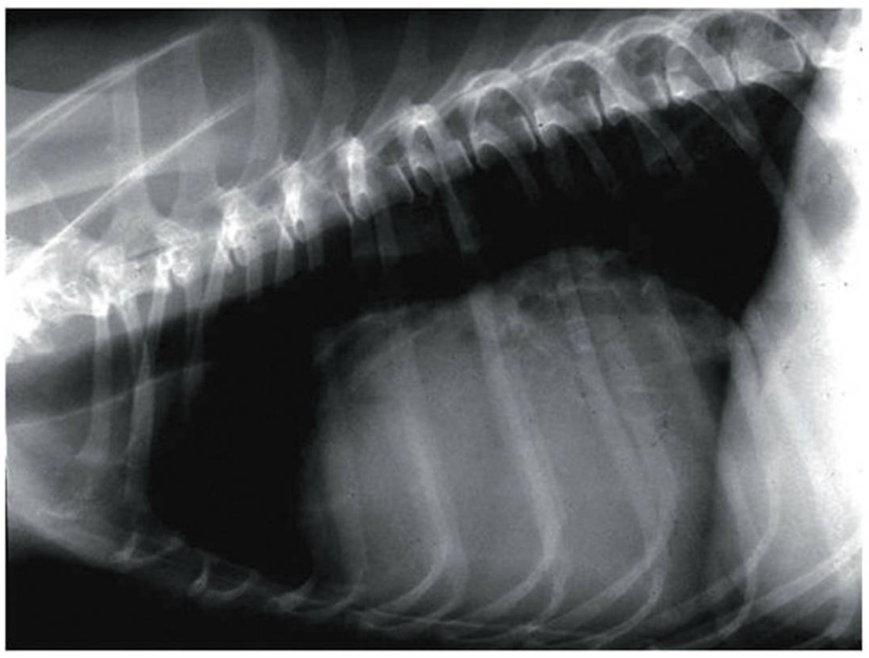
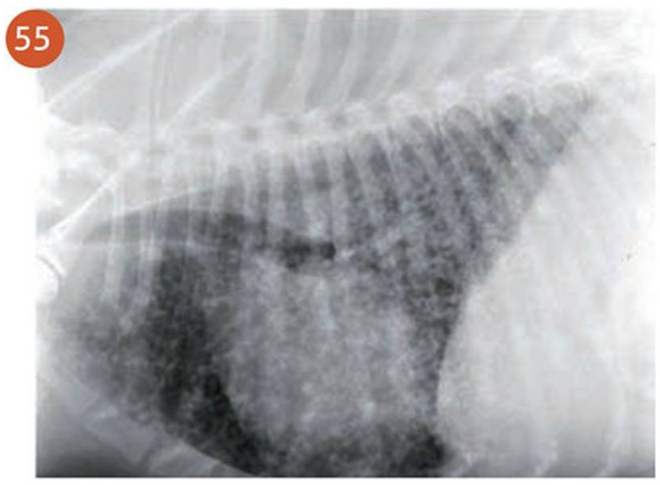
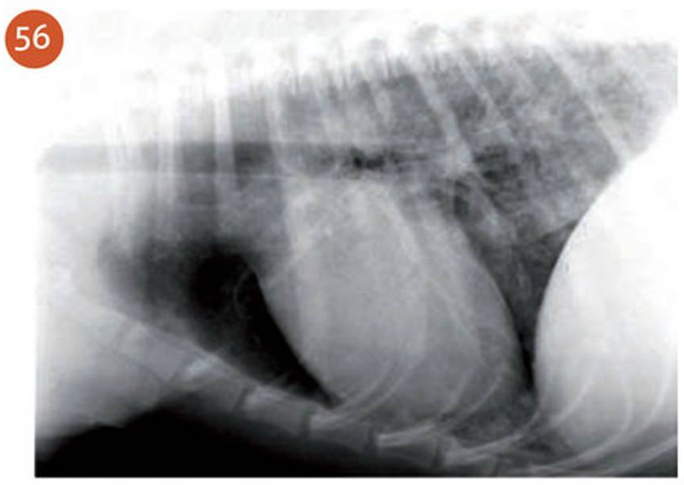


Figura 53. Radiografía en proyección lateral del tórax de un perro que presentaba un HSA en la aurícula derecha.



Figura 54. Radiografía en proyección ventrodorsal del tórax de un perro que presentaba un HSA en la aurícula derecha.





Figuras 55 y 56. HSA, metástasis pulmonares.

Ecografía

El estudio ecográfico es muy útil para diagnosticar un posible HSA en la zona abdominal o evaluar su evolución si ya está diagnosticado.

Las lesiones primarias se presentan como nódulos de ecogenicidad variable mientras que las lesiones metastásicas también se pueden detectar con este método, aunque un perro con un masa esplénica puede presentar posibles "nódulos metastásicos" en hígado que en realidad se correspondan con una hiperplasia regenerativa.

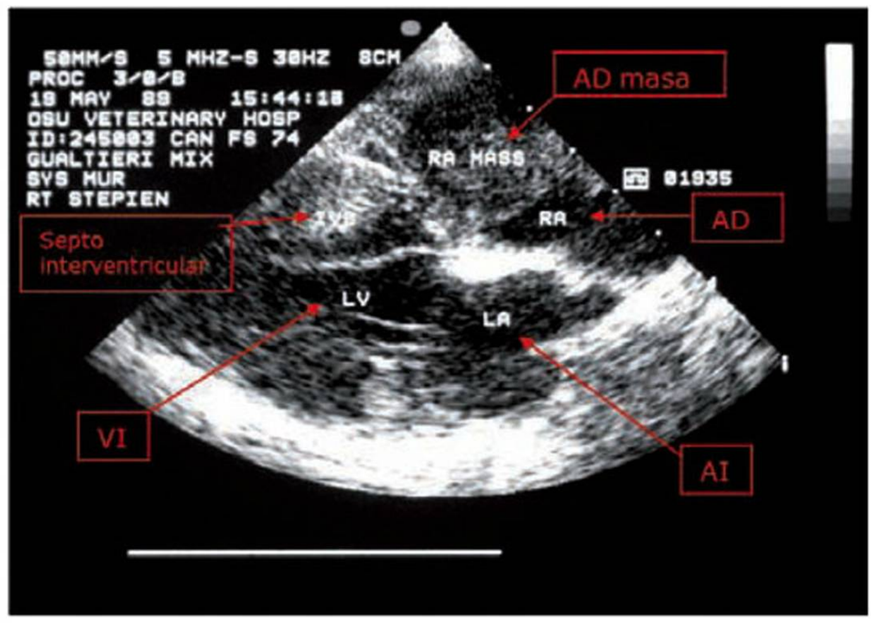


Figura 57. Examen ecocardiográfico en el que se aprecia una masa en la aurícula derecha.

La ecocardiografía también se utiliza para:

- Identificar masas cardiacas (fig. 57).
- Determinar la fracción de acortamiento basal antes de iniciar el tratamiento con doxorrubicina debido a su potencial toxicidad cardiaca.

Hematología

A los HSA se les considera el "sueño del hematólogo" porque cursan con una amplísima variedad de cambios hemáticos y hemostáticos. Entre ellos podemos señalar:

- Anemia en un 80% de los casos.
- Trombocitopenia en un 75%.
- Fragmentos/acantocitos en un 50% (fig. 58).
- Pueden aparecer metarrubricitos (eritrocitos inmaduros nucleados).
- Puede haber leucocitosis.
- En general, puede detectarse cualquier tipo de cambio salvo en los HSA cutáneos.

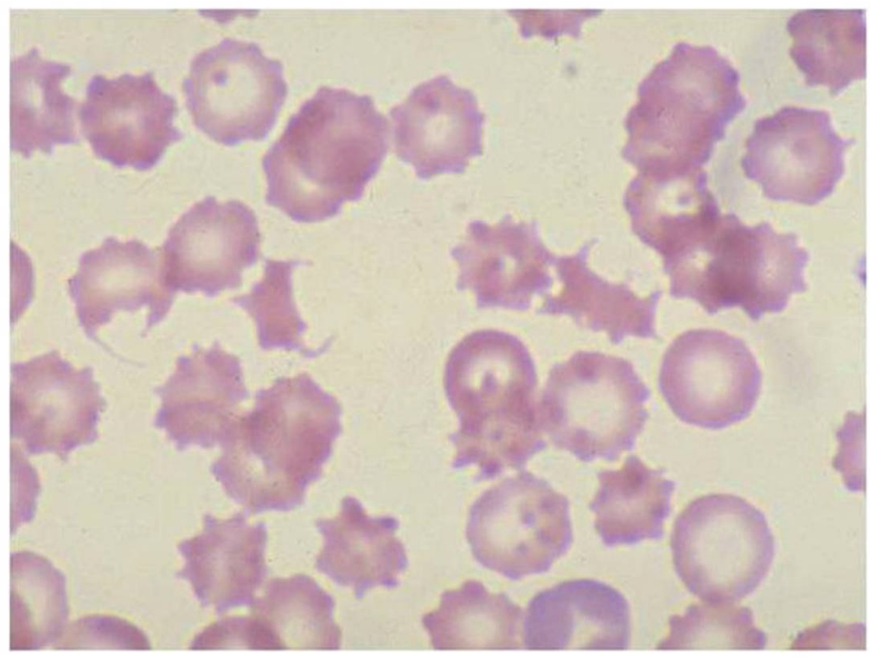


Figura 58. Fragmentos/acantocitos.

La hemostasia puede verse comprometida por trombocitopenia en un 75% de los casos, aparición de coagulación intravascular diseminada (CID) en un 50% de los casos y por anemia microangiopática hemolítica (AMAH) en un 15% de los casos (fig. 59).

Es importante considerar que los HSA (salvo los dérmicos o los del tercer párpado) son altamente metastásicos y hay que tenerlo en cuenta para diferenciar las metástasis cutáneas de las neoplasias primarias en piel.



Figura 59. Sangrados evidentes.

La CID es indicativa del HSA por lo que es muy importante tratar tanto el HSA como la CID si queremos un pronóstico favorable. Hay que considerar la realización de transfusiones y la administración de heparina.

Citología

Este es uno de los métodos diagnósticos más rápidos a partir de aspirados con aguja fina o improntas.

Las células neoplásicas son similares a otros sarcomas (fusiformes, núcleos voluminosos, patrón cromatínico manifiesto, uno o más nucléolos y citoplasmas gris-azulados, con vacuolas). Sin embargo, son mucho más grandes (40-60 µm) y tienen un citoplasma azul-grisáceo, con vacuolas y a veces inclusiones. Hay muy pocas células por preparado, así que hay que buscarlas a bajos aumentos (figs. 60 y 61).

Siempre supone cierto reparo puncionar una masa que puede sangrar, pero hemos de considerar que posiblemente ya esté sangrando antes de intervenir.

Hay que tener especial precaución a la hora de interpretar estas citologías ya que la probabilidad de obtener muestras de células neoplásicas es variable, y también se pueden encontrar células mesoteliales reactivas que simulan a las cancerosas sin que exista cáncer.

Histología

En general todos los diagnósticos citológicos deberían ser confirmados histológicamente.

Algunos HSA esplénicos tienen una gran extensión por lo que es recomendable tomar muestras de diferentes áreas para evitar enviar un fragmento no representativo o necrótico. Es importante utilizar un fijador apropiado.

A nivel histoquímico las células del HSA son positivas para el factor de Von Willebrand o la proteína CD31 en aproximadamente el 90% de los casos.



Figura 60. Célula procedente de un hemangiosarcoma. Rojo: núcleo voluminoso, verde: uno o más nucléolos, rosa: vacuolas, amarillo: citoplasma fusiforme.

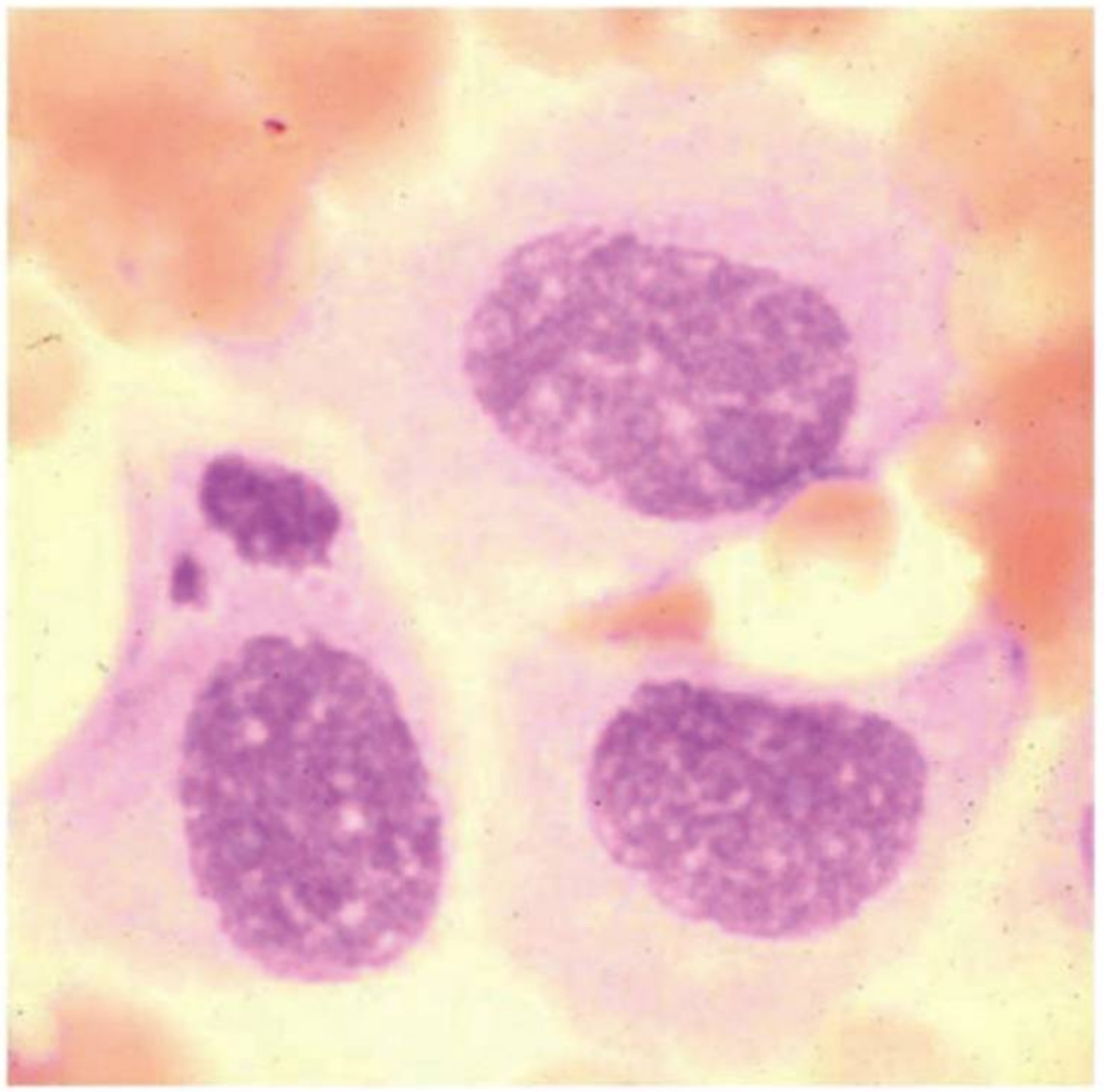


Figura 61. Células de hemangiosarcoma.

Tratamiento

Cirugía

El tratamiento de primera opción siempre ha sido la cirugía con la extracción completa del tumor.

Los tiempos de supervivencia varían con el estadio del tumor y su localización. En general (salvo en el dérmico) son bastante cortos (20-60 días).

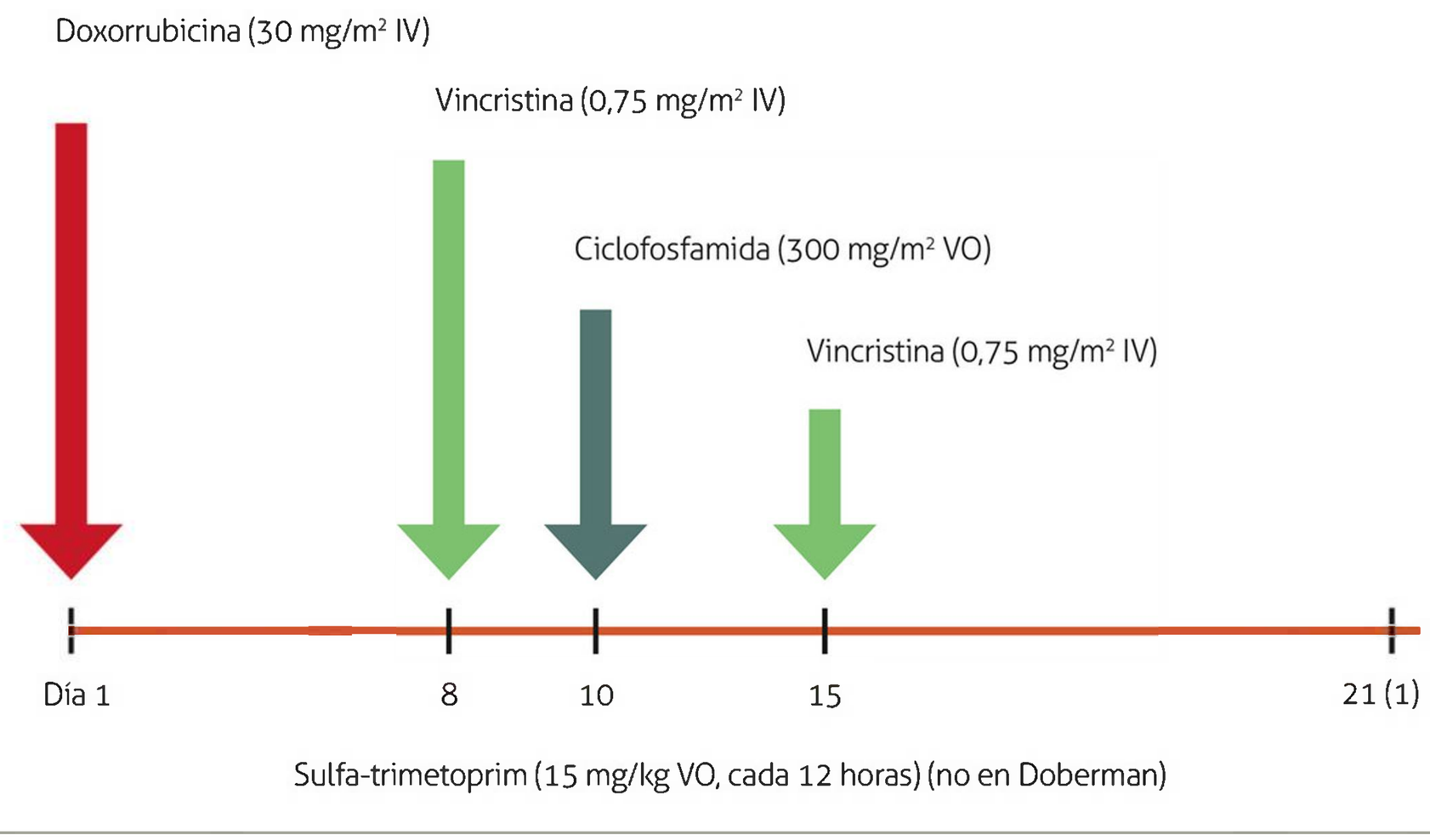
Quimioterapia

Existen diversos protocolos con diferentes estudios de efectividad:

- **Protocolo con doxorrubicina**: 30 mg/m² (o 1 mg/kg en perros < 10 kg) IV cada 2-3 semanas.
- **Protocolo AC:**
  - Doxorrubicina: 30 mg/m² (o 1 mg/kg en perros < 10 kg) IV cada 3 semanas.
  - Ciclofosfamida: 200-300 mg/m², 10 días después de cada dosis de doxorrubicina (día 10 de un ciclo de 21 días).
- **Protocolo VAC** (ciclo 21 días) (fig. 62):
  - Vincristina: 0,75 mg/m² IV, días 8 y 15.
  - Doxorrubicina: 30 mg/m² (1 mg/kg en perros < 10 kg) IV, día 1.
  - Ciclofosfamida: 200-300 mg/m² VO, día 10.
  - Sulfa-trimetoprim: 15 mg/kg VO, dos veces al día.

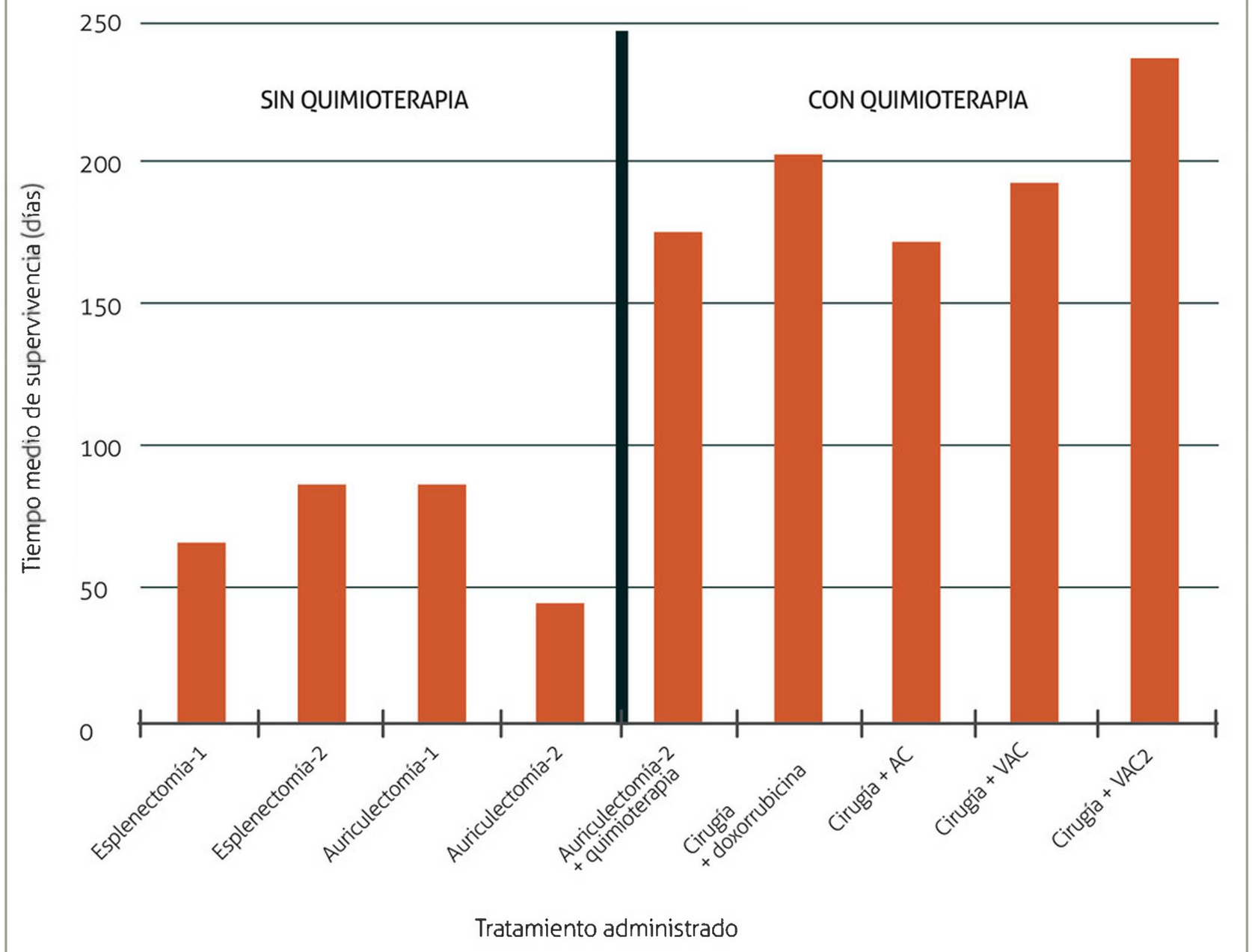
Con el protocolo VAC se consigue un 70% de respuesta con baja toxicidad y una supervivencia de 6–12 meses. La presencia de metástasis no varía el pronóstico empleando este protocolo.

Figura 62. Protocolo VAC.



La figura 63 muestra el tiempo medio de supervivencia en perros con HSA sometidos a diferentes tratamientos.

Figura 63. Tiempo medio de supervivencia en días en perros con HSA tratados con distintos protocolos.



En resumen, el HSA es fácil de diagnosticar y presenta buena respuesta a la quimioterapia.

Últimamente se están aplicando nuevos enfoques de tratamiento orientados a la inmunoterapia, a la antiangiogénesis y con terapia molecular.

OSTEOSARCOMAS

OSTEOSARCOMAS

Los osteosarcomas (OSA) son muy comunes en pacientes caninos y más raros en felinos. La mayor parte de los tumores óseos primarios son malignos y desencadenan fracturas, dolor y metástasis.

Las neoplasias que metastatizan al hueso son muy raras, sólo ocasionalmente puede ocurrir en el carcinoma de células de transición de las vías urinarias, en el osteosarcoma apendicular (en ocasiones se producen metástasis de OSA a otros huesos) y en el adenocarcinoma mamario y prostático.

Son frecuentes en razas grandes y gigantes, con especial relevancia en el Galgo Inglés o Greyhound.

Entre los tumores óseos más frecuentes encontramos:

- Osteosarcomas (OSA).
- Condrosarcomas (CSA).
- Fibrosarcomas (FSA).
- Hemangiosarcomas (HSA).
- Histiocitosis maligna o sarcoma histiocítico (HM).

El osteosarcoma es uno de los más comunes. En la figura 64 se puede ver la prevalencia del osteosarcoma según la raza.

Tumores en el Galgo Inglés → El 50% son osteosarcomas → El 22% de los galgos afectados por osteosarcomas mueren → Es la causa más común de muerte en esta raza

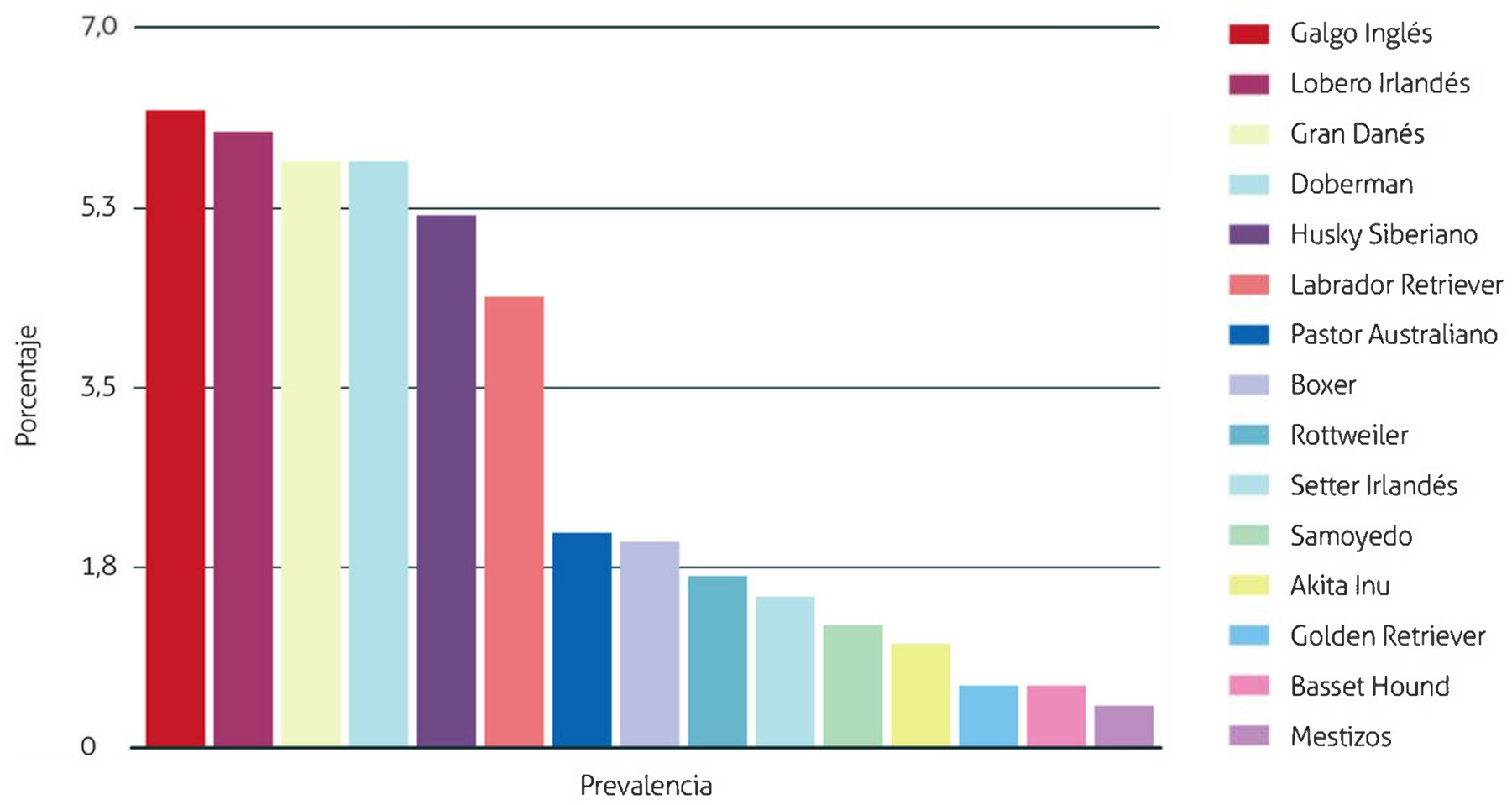


Figura 64. Prevalencia del osteosarcoma por razas.

Al ser el Galgo Inglés la raza más afectada vamos a centrarnos en ella para estudiar esta patología más a fondo (figs. 65 y 66).

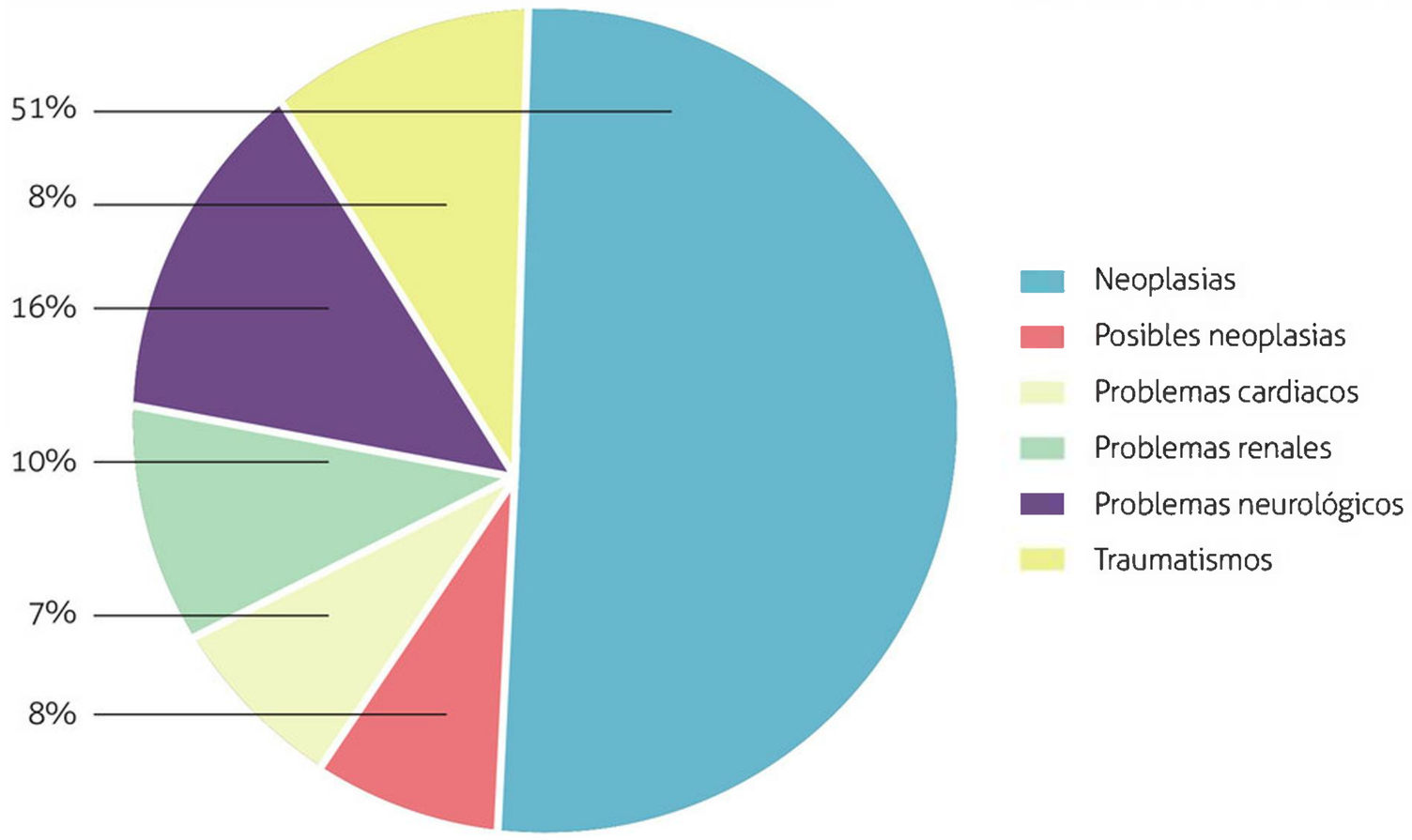


Figura 65. Causas de muerte en el Galgo.

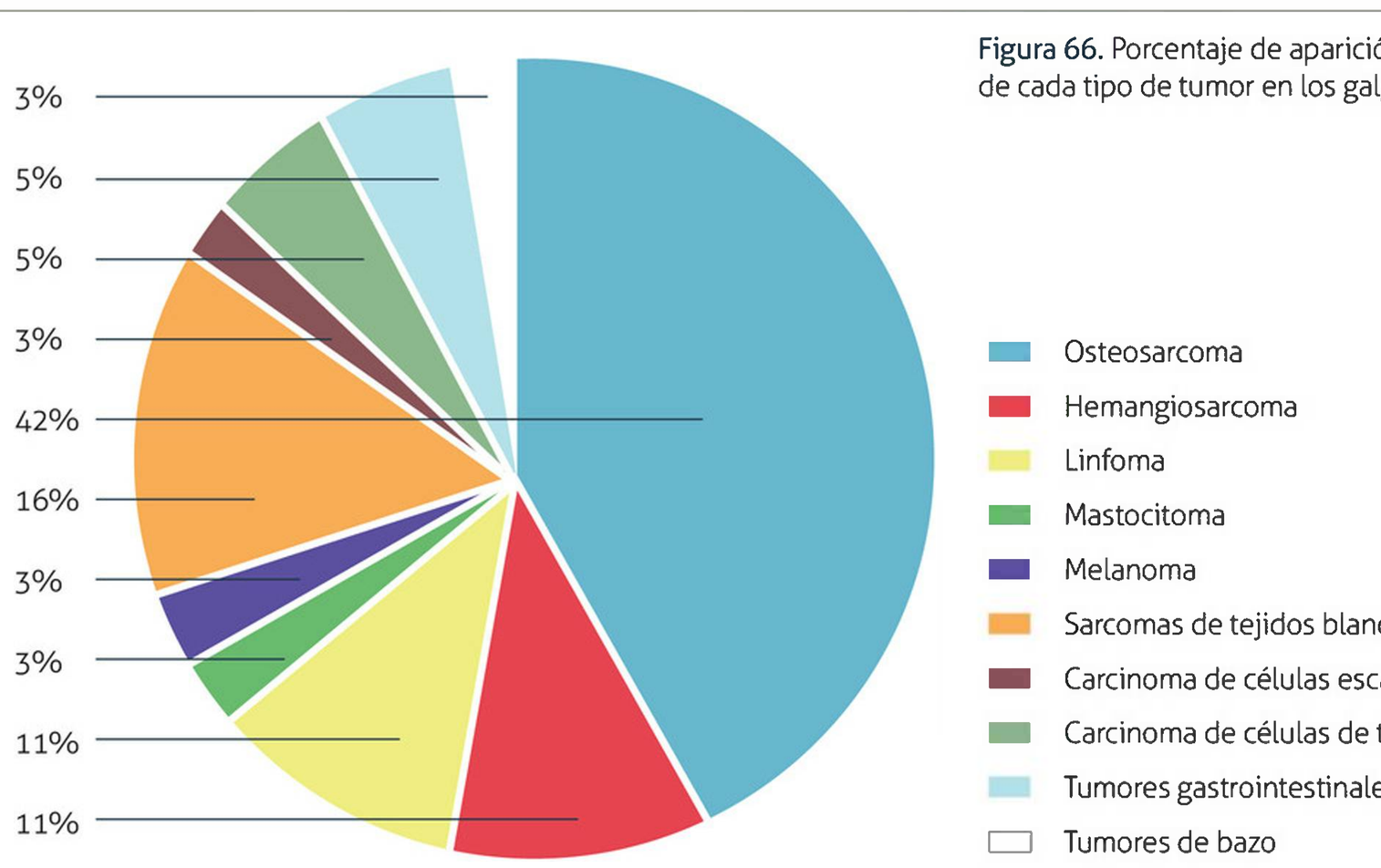


Figura 66. Porcentaje de aparición de cada tipo de tumor en los galgos.

Localización

Estos tumores pueden afectar al esqueleto apendicular o al axial (figs. 67, 68 y 69). Se caracterizan por la infiltración local y agresiva de los tejidos circundantes y la rápida difusión hematógena (por lo general al pulmón).

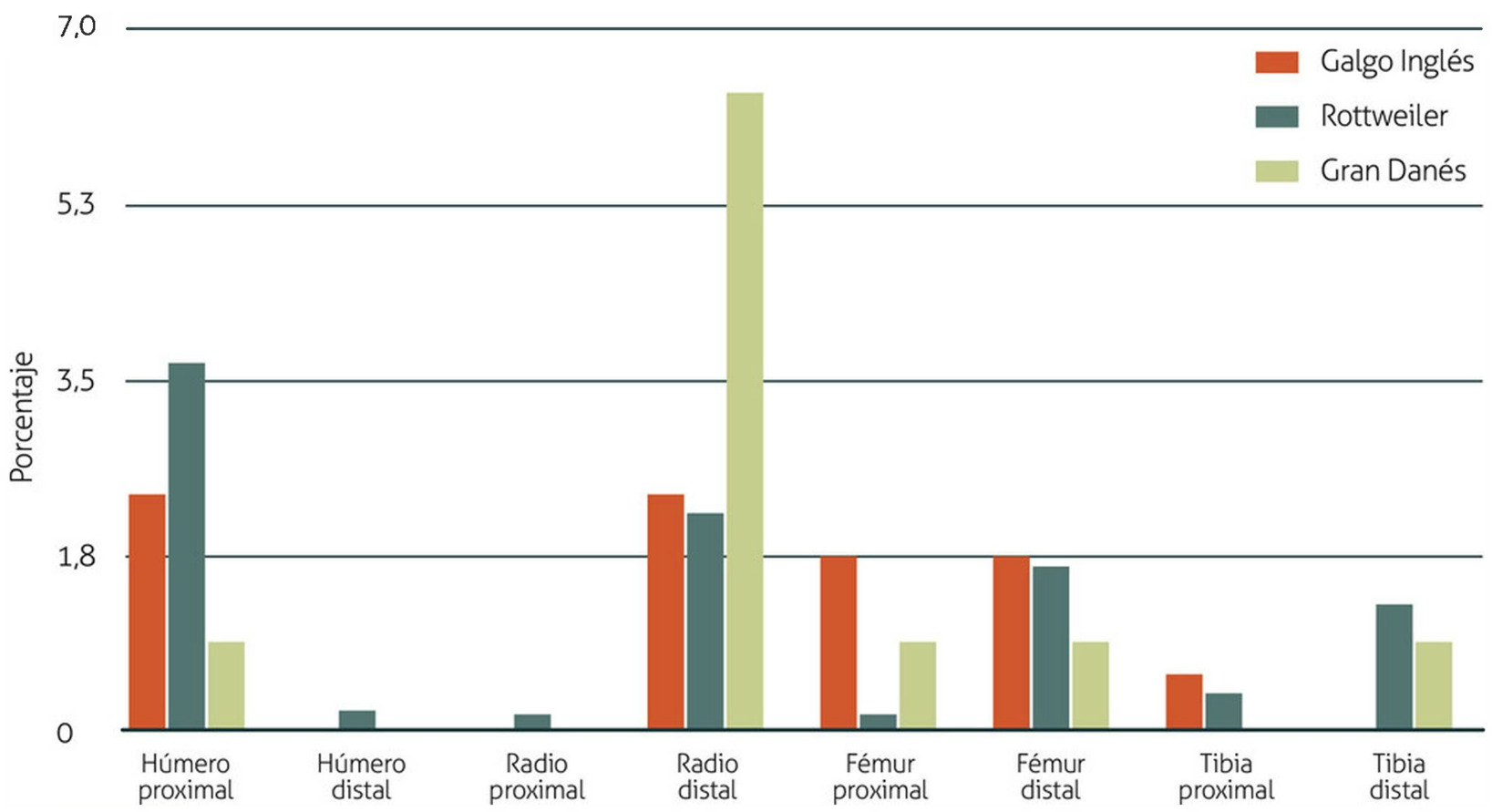


Figura 67. Distribución anatómica del tumor (%) según la raza.



Figura 68. Galgo con un tumor óseo en la extremidad anterior derecha.

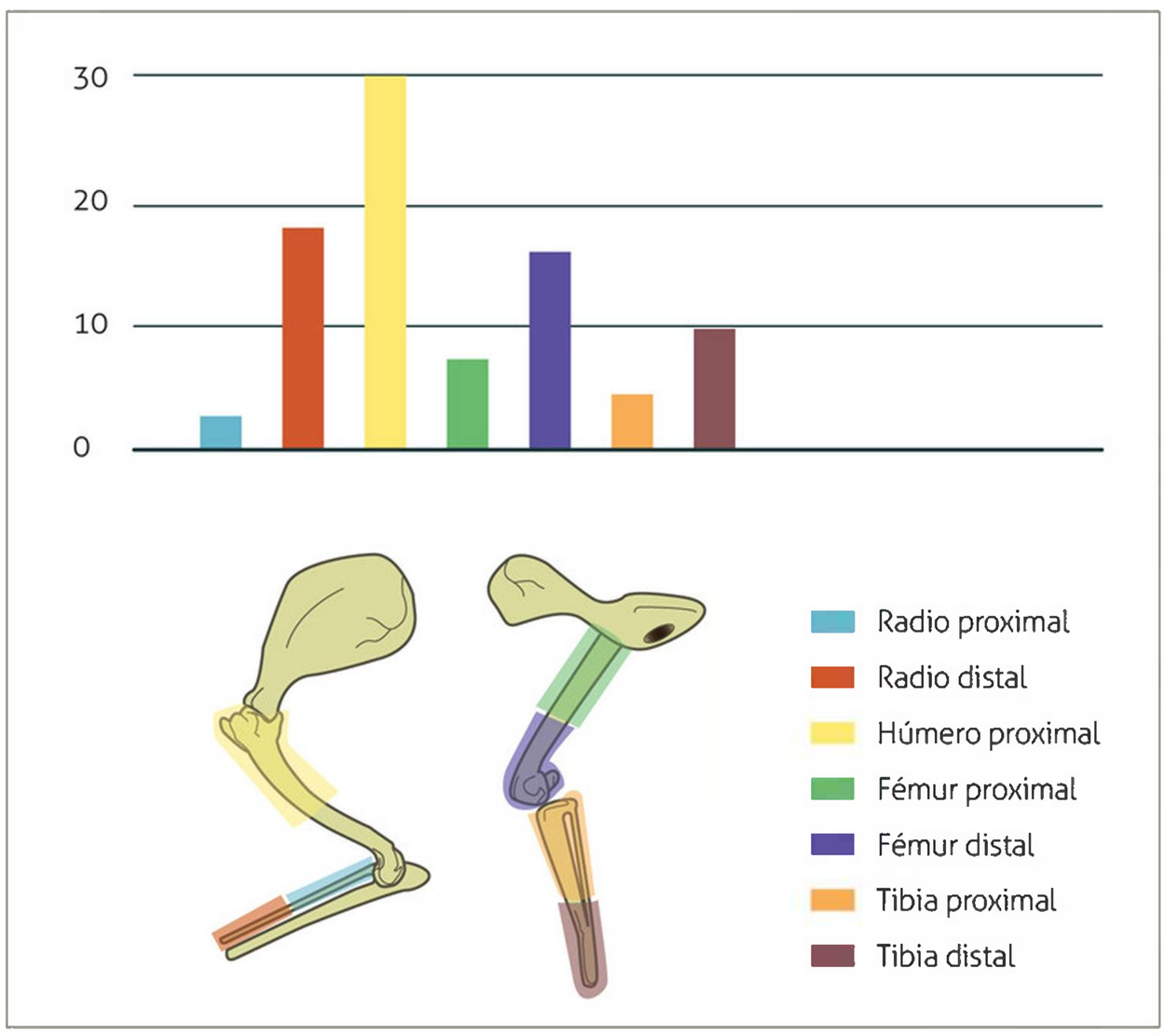


Figura 69. Localización del osteosarcoma en el Galgo (estudio realizado en 86 galgos con OSA). Cada parte de la extremidad se marca con un color que se relaciona con el número de galgos que padecieron OSA en esa localización.

Epidemiología

Los osteosarcomas son más frecuentes en machos y en la extremidad izquierda (fig. 70).

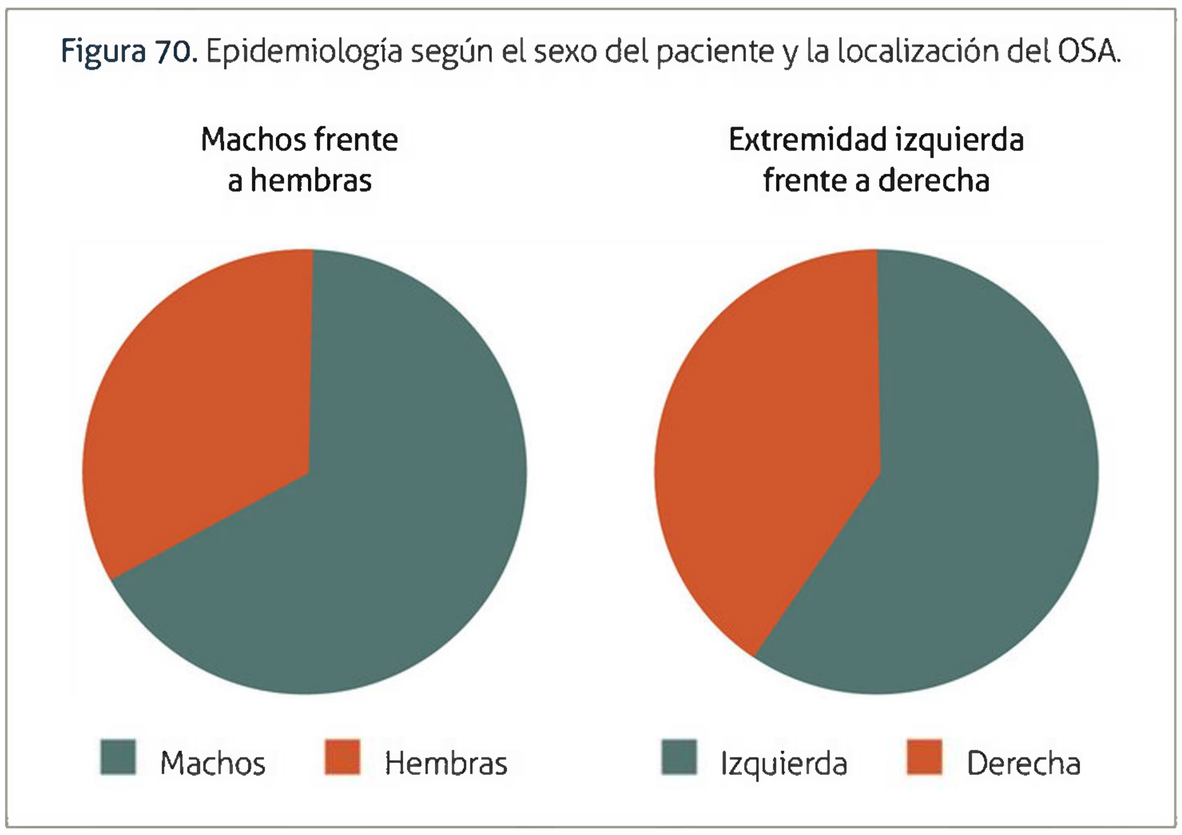
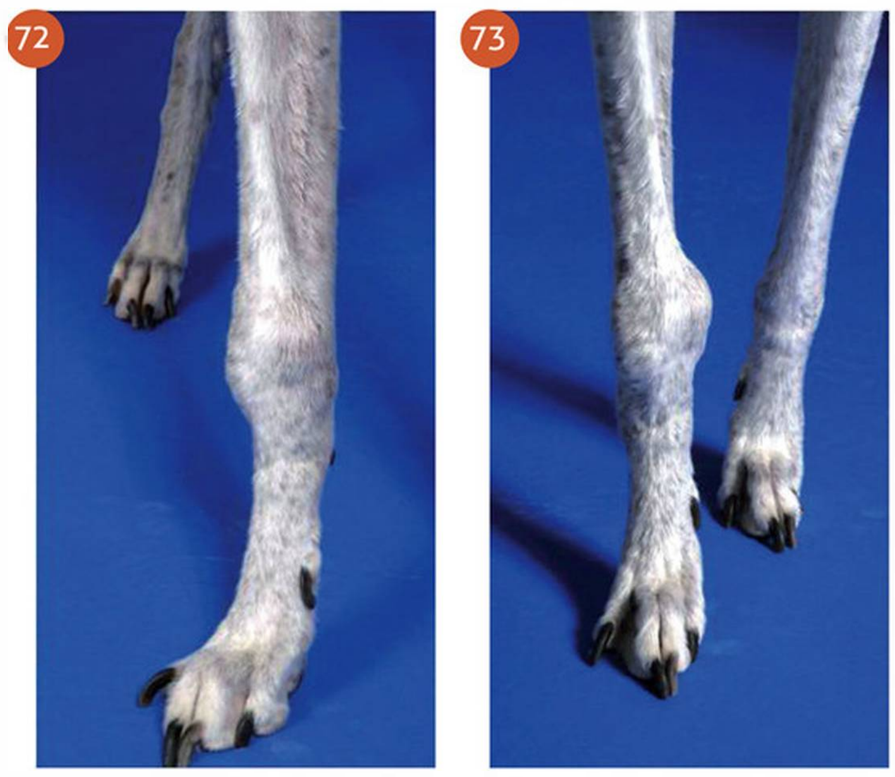


Figura 70. Epidemiología según el sexo del paciente y la localización del OSA.

Signos clínicos

Los pacientes suelen presentar tumefacción o claudicación del miembro afectado. El examen físico revela una tumefacción dolorosa en el área afectada con o sin alteración de las partes blandas (figs. 71, 72 y 73). El dolor que presentan puede ser de curso agudo pudiendo confundirse con una patología ortopédica no tumoral. También pueden aparecer fracturas patológicas (figs. 74 y 75).





Figuras 71, 72 y 73. Galgo con un osteosarcoma en el radio distal derecho.



Figuras 74 y 75. Radiografías de una fractura patológica en un perro con OSA.



Figura 76. OSA humeral.

Diagnóstico

Radiología

Los osteosarcomas suelen presentar lesiones líticas o proliferativas mixtas en la región metafisaria del hueso afectado (figs. 76, 77 y 78).

Suele apreciarse el triángulo de Codman al haber un crecimiento del tejido óseo más rápido que el perióstico que traza una línea en forma de ángulo en sus bordes (fig. 79). A veces hay afección de tejidos blandos (fig 80).

Puede producirse una fractura patológica por el crecimiento rápido del hueso o por la fragilidad del tejido tumoral (fig. 81). También puede infiltrar al hueso adyacente.

Es recomendable obtener placas de tórax (tres proyecciones: lateral izda., lateral dcha., VD o DV) así como imágenes de TAC para evaluar las posibles metástasis y determinar el tratamiento y su pronóstico.





Figuras 77 y 78. Vista exterior y radiográfica de un OSA.







Figura 79. OSA radial y triángulo de Codman.
Figura 80. Tejidos blandos afectados.
Figura 81. Fractura patológica.

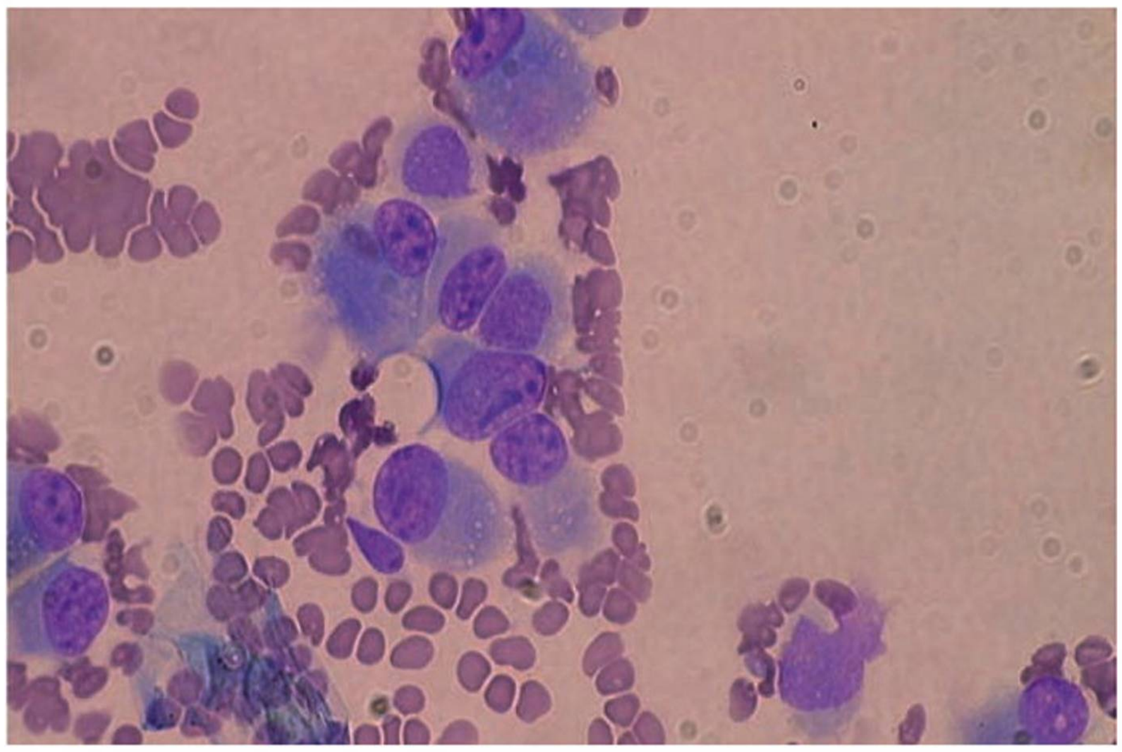
Dado que algunas otras neoplasias óseas primarias y lesiones osteomielíticas simulan los cambios radiográficos de los OSA, deberán obtenerse citologías o biopsias de toda la lesión esquelética lítica o liticoproliferativa antes de optar por ningún tratamiento.

Citología

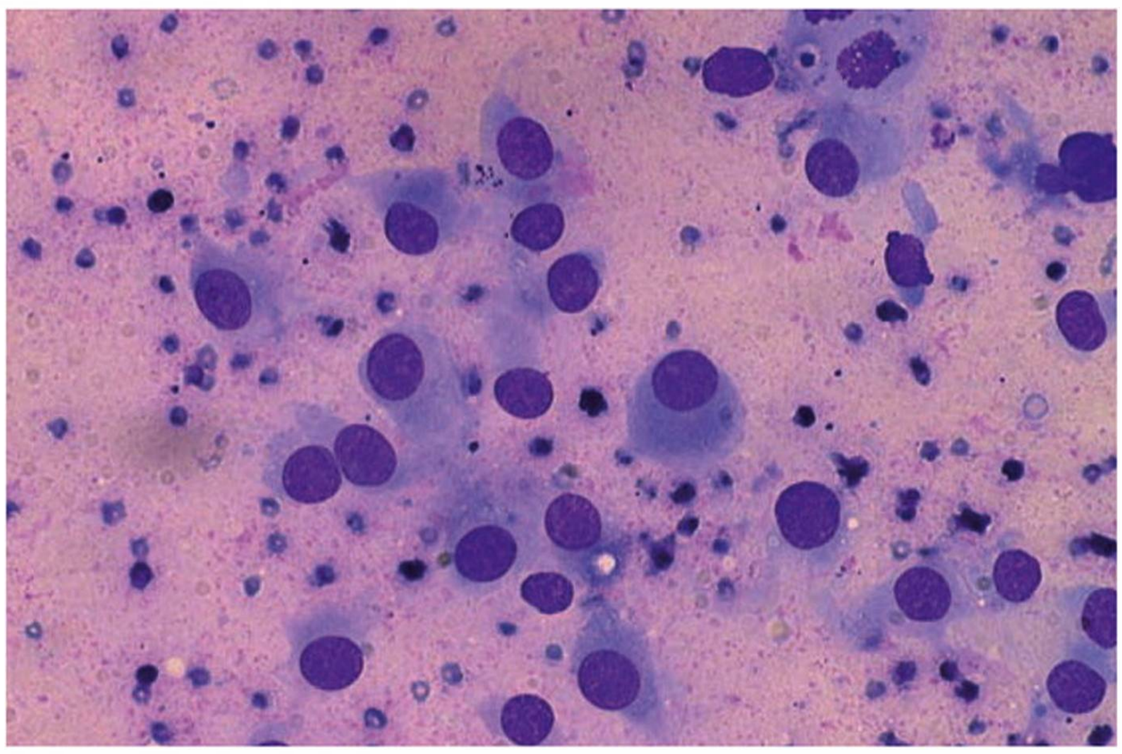
Para confirmar el diagnóstico radiográfico y asegurar que es necesaria la amputación del miembro, conviene realizar una citología mediante aspiración con aguja fina (AAF) o aguja de aspiración de médula ósea (fig. 82). Es una técnica fácil de realizar y de interpretar y barata. La AAF se puede efectuar a ciegas o de forma ecoguiada (para encontrar un portal de acceso al hueso si la corteza está "intacta"). No requiere anestesia, se puede usar lidocaína como analgesia local.

Biopsia

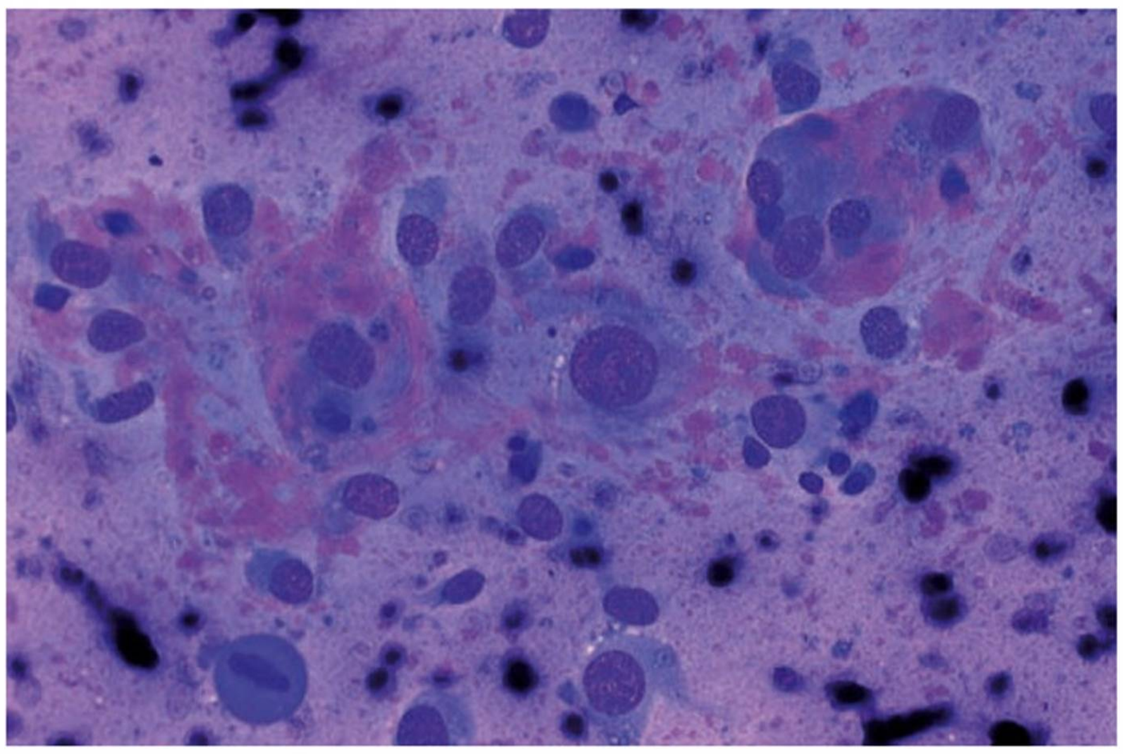
En ocasiones, si el propietario entiende el comportamiento biológico agresivo del tumor y las características clínicas y radiográficas son muy indicativas de un OSA, se puede amputar el miembro sin el diagnóstico histopatológico previo, aunque siempre se debe enviar el miembro amputado para su estudio histopatológico posterior.



Citoplasma granuloso azul brillante y núcleos excéntricos con o sin nucléolos.



Tienen bordes citoplamáticos definidos.



Células redondas u ovales.

Figura 82. Imágenes de una citología de osteosarcoma. Cortesía del Dr. Kenji Hosoya.

Tratamiento

Cirugía: amputación

Hoy por hoy, el tratamiento más común y de elección es la amputación del miembro afectado seguido de quimioterapia. La amputación es habitualmente más traumática para el propietario que para el paciente, y en la decisión final intervienen muchos factores psicológicos… Aunque como dice el dicho: "Los perros salen de la fábrica con 3 patas y una de repuesto".

Si se decide operar, es necesario realizar una evaluación prequirúrgica:

- Contar con las mencionadas placas de tórax en tres posiciones o realizar TAC (evaluar la sensibilidad del procedimiento).
- Evaluación de la analítica del paciente, si es candidato para una cirugía.
- Exploración ortopédica y neurológica del mismo.
- Contar con una posible transfusión (en galgos existe un elevado riesgo de hemorragias).

La rapidez en la toma de decisiones es importante (fig. 83).

Cirugía: aloinjertos

Se emplea en perros con osteosarcomas de radio distales manteniendo el miembro afectado. En lugar de amputar la extremidad, se disecciona y se sustituye el hueso afectado por un aloinjerto procedente de un cadáver. Se complementa con un tratamiento a base de carboplatino o doxorrubicina IV por lo que los pacientes suelen conseguir una funcionalidad de la extremidad casi normal.

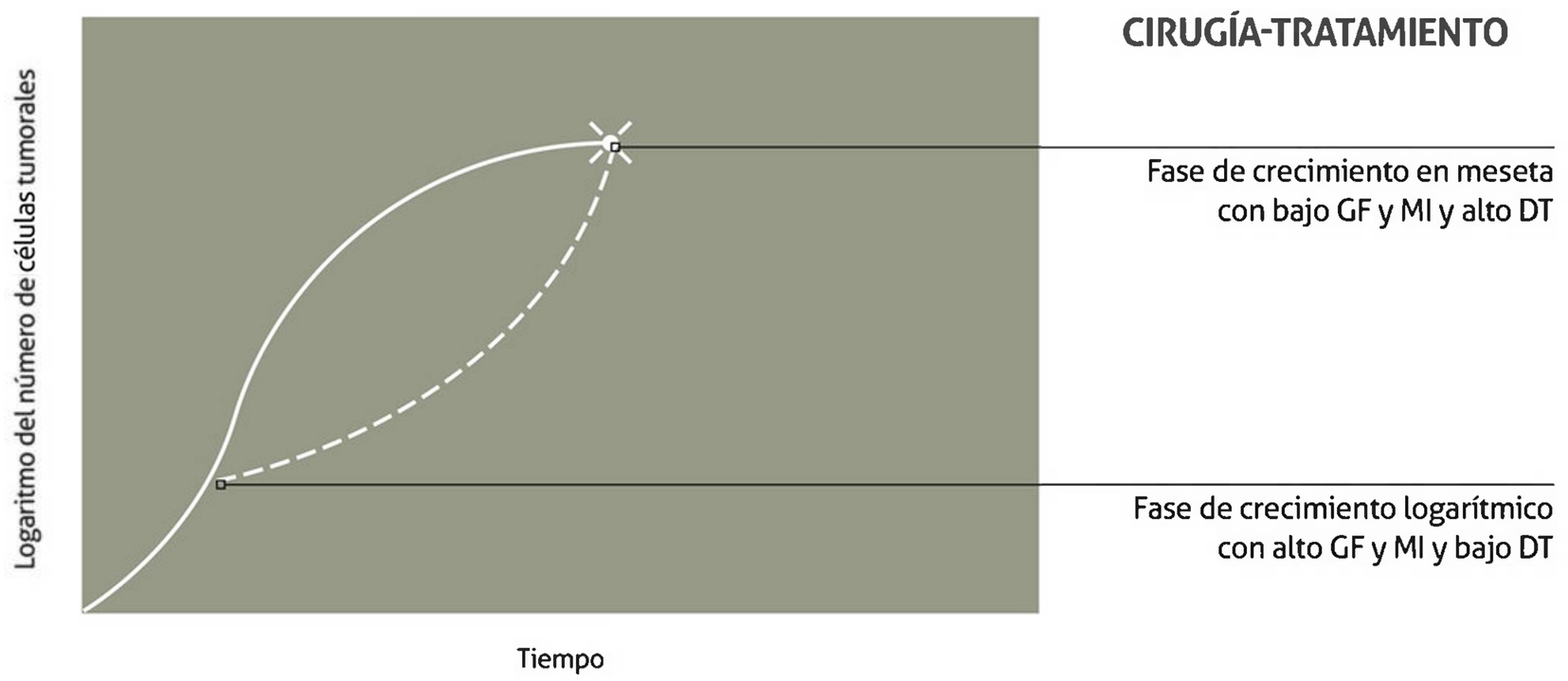
Los tiempos de supervivencia son similares a los conseguidos en los pacientes con amputación y el mismo tratamiento quimioterápico, con el beneficio de mantener el miembro afectado. Sin embargo, el coste es mucho mayor.

Quimioterapia

El uso de la quimioterapia después de la amputación aumenta la esperanza de vida de los pacientes y tiene baja toxicidad. Existen varios protocolos con resultados similares.

Si el dueño no acepta la amputación está indicada la radioterapia local seguida de quimioterapia (habitualmente con carboplatino) aunque la esperanza de vida se reduce a 4-8 meses debido a fracturas, osteomielitis o metástasis.

Figura 83. Representación del crecimiento tumoral. GF: Fracción de crecimiento; MI: Índice mitótico; DT: Tiempo de duplicación.



En cuanto a los protocolos, se puede administrar doxorrubicina, carboplatino o ambos (la supervivencia no varía si se combinan o si se utilizan de forma individual). Los resultados son similares con doxorrubicina y carboplatino aunque la doxorrubicina es un poco más tóxica. Las dosis recomendadas son:

- Carboplatino: 300 mg/m^2 en goteo IV, cada 3 semanas (4-6 dosis).
- Doxorrubicina: 30 mg/m^2 en goteo IV, cada 2 semanas (5 dosis).

Nuevos enfoques terapéuticos

Se ha comprobado que la **suramina** produce quimiosensibilización. Las células quimiorresistentes expresan receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGF). El efecto de la suramina se basa en el bloqueo de estos receptores aumentando la mortalidad de las células tumorales sin aumentar la toxicidad (fig. 84).

Según un estudio sin publicar (*Postoperative Adjuvant Combination Therapy with Doxorubicin and Non-Cytotoxic Suramin in Dogs with Appendicular Osteosarcoma*), la combinación de suramina con doxorrubicina en perros con OSA presenta una efectividad similar a la de otros adyuvantes quimioterápicos, sin embargo los efectos adversos observados son los mismos que en los pacientes tratados sólo con doxorrubicina, salvo cierta poliuria/polidipsia, mientras que otros adyuvantes sí parecen aumentar la toxicidad del quimioterápico (fig. 85).

Serán necesarios más estudios para determinar con precisión si la supervivencia obtenida con esta combinación es clínicamente importante.

Figura 85. Efecto de la combinación de suramina y doxorrubicina.

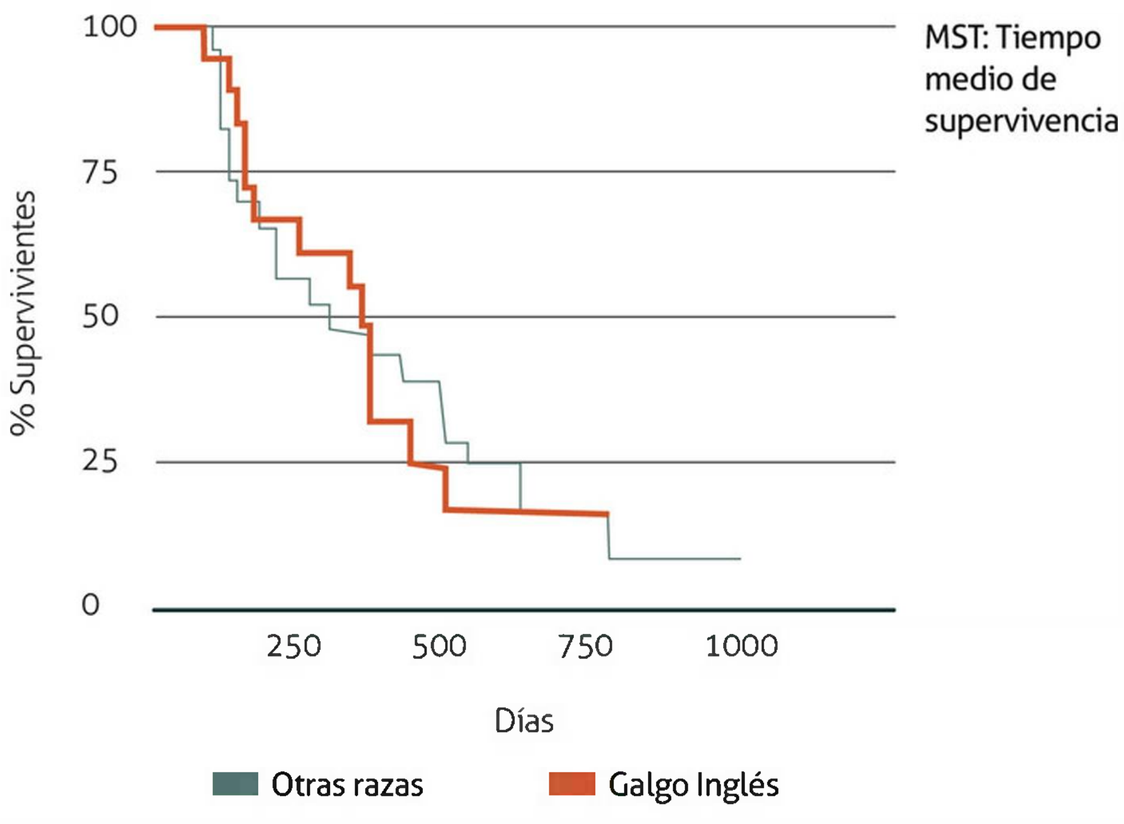
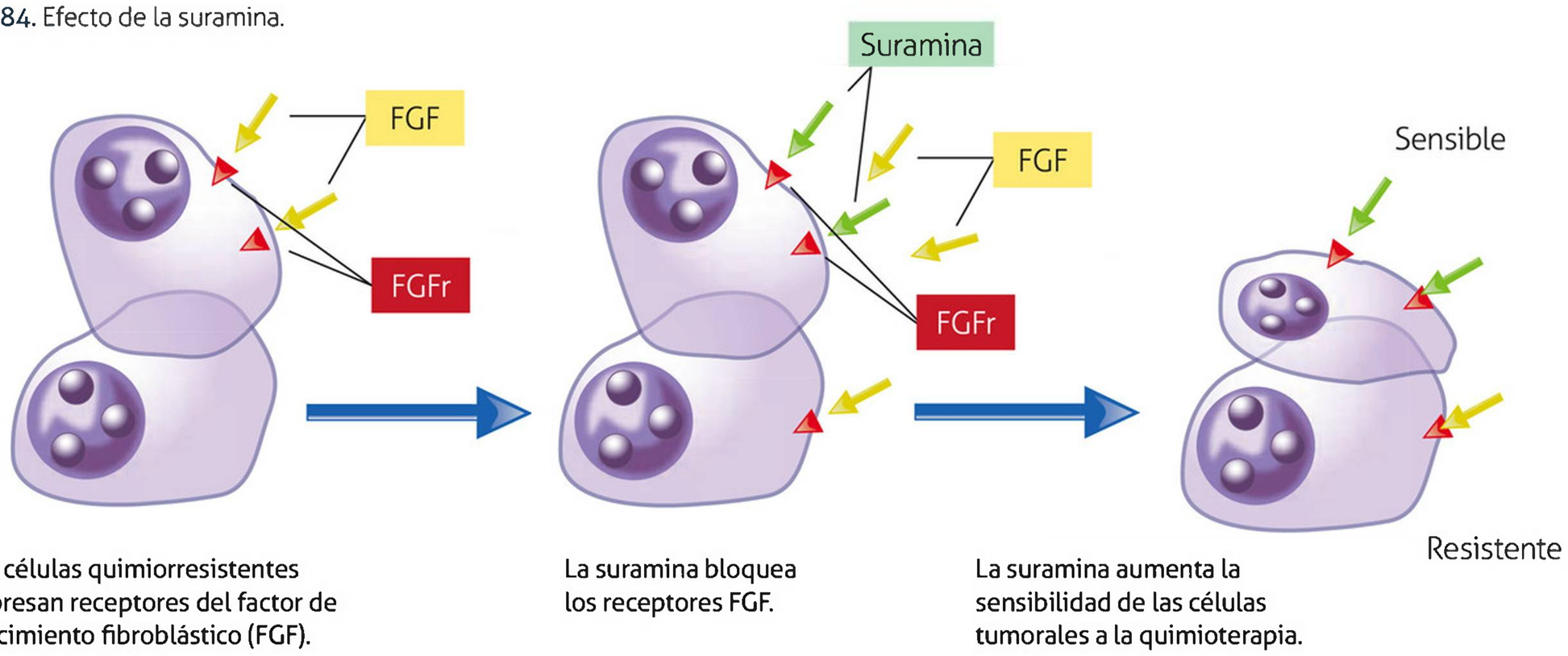


Figura 84. Efecto de la suramina.



Las células quimiorresistentes expresan receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGF).

La suramina bloquea los receptores FGF.

La suramina aumenta la sensibilidad de las células tumorales a la quimioterapia.

Osteosarcoma felino

Los osteosarcomas son extremadamente raros en la especie felina, pueden tener cualquier presentación y responden muy bien a la cirugía (habitualmente es curativa). El tratamiento de elección es la amputación consiguiendo una supervivencia de más de 2 años.

Cabe destacar que el cisplatino, antiguamente utilizado en los protocolos caninos, es muy tóxico en gatos y está contraindicado. Si fuera necesaria la quimioterapia se puede administrar carboplatino en su lugar.

Alternativas a la amputación

Puesto que no siempre es aceptada por los dueños, como alternativa a la amputación, además de la quimioterapia ya comentada, se dispone de:

- Radioterapia: debido a la elevada capacidad metastásica del tumor es sólo paliativa, ayuda al paciente a reducir el dolor.
- Analgesia:
  - AINE.
  - Narcóticos: parches de fentanilo, tramadol
  - Bisfosfonatos: pamidronato (1 mg/kg por goteo IV en suero fisiológico, cada 3-6 semanas).

Tratamiento paliativo en la *Ohio State University* (OSU)

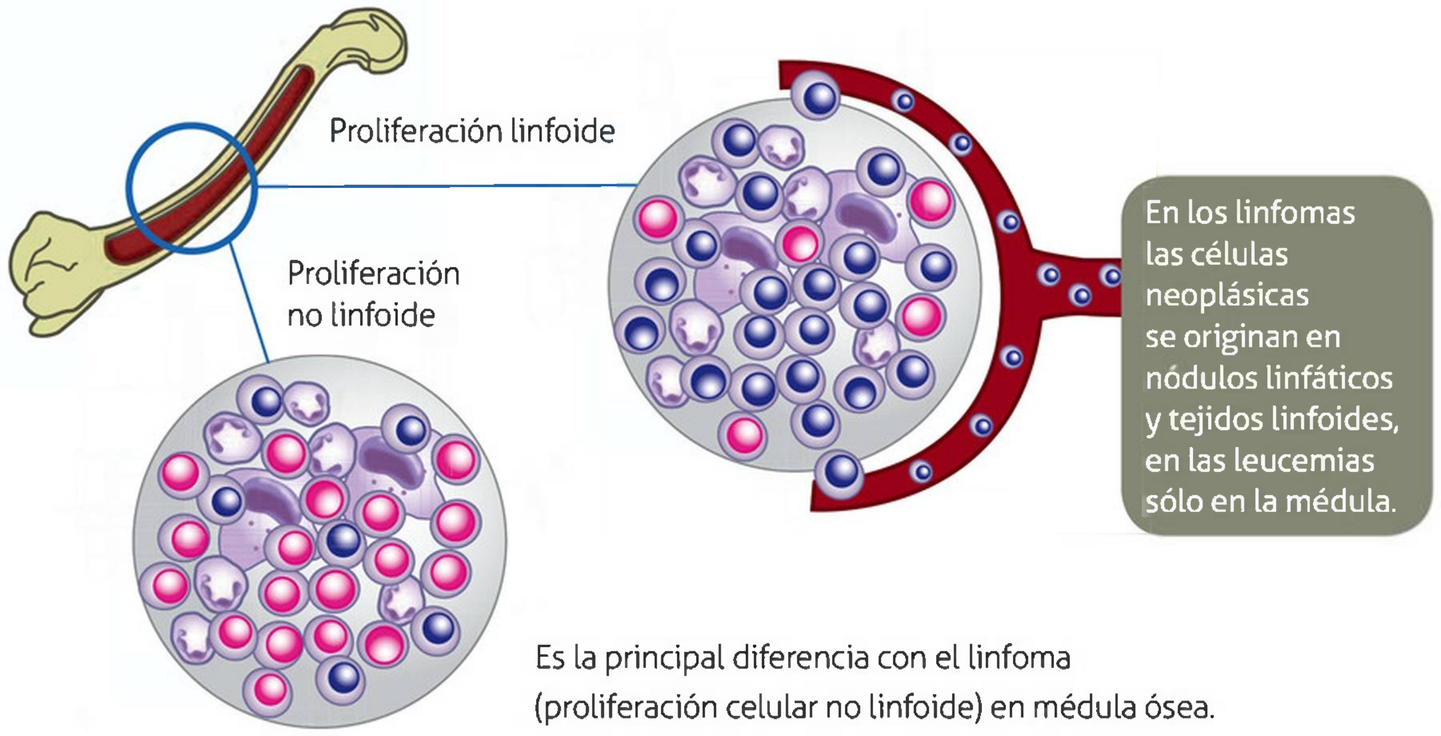
- AINE de elección.
- Tramadol (1-4 mg/kg cada 8-12 horas).
- Parches de fentanilo (2 µg/kg/h).
- Pamidronato (1 mg/kg por goteo IV en suero fisiológico, cada 3-6 semanas).

LEUCEMIAS

LEUCEMIAS

Introducción a la clasificación de las leucemias

Se define la leucemia como la proliferación neoplásica de células (linfoides o no linfoides) en la médula ósea (células precursoras hematopoyéticas).



Es la principal diferencia con el linfoma (proliferación celular no linfoide) en médula ósea.

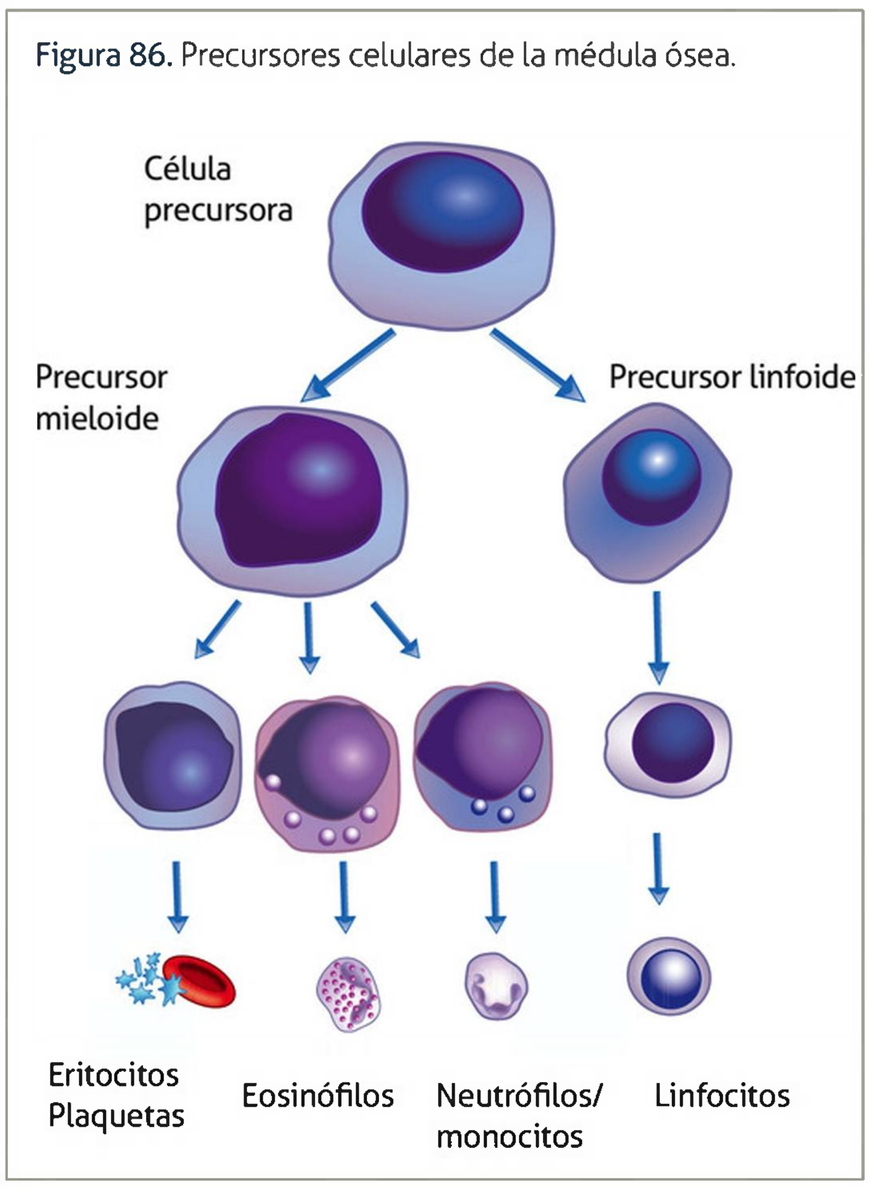


Figura 86. Precursores celulares de la médula ósea.

Las leucemias se clasifican en función de la línea celular de la que proceden (fig. 86) en **linfoides** o **mieloides**. También se pueden clasificar según su comportamiento en:

- **Agudas:** presentan un comportamiento biológico agresivo. Se observan células inmaduras (blastos) en médula ósea o sangre.
- **Crónicas:** tienen un curso lento y progresivo. Las células que predominan están bien diferenciadas (p. ej.: linfocitos en la leucemia linfocítica crónica, o neutrófilos en la leucemia mieloide crónica).

En la clasificación citomorfológica debemos determinar si la leucemia es linfoide o no linfoide, su subtipo y si es aguda o crónica. Mediante citoquímica o inmunofenotipado en una leucemia aguda determinaremos si los blastos son linfoides o mieloides y si es mieloide la subclasificaremos conforme a su línea celular.



Figura 87. Este agrandamiento linfático es más compatible con linfoma que con leucemia.

Signos clínicos

- Letargo.
- Anorexia.
- Pérdida de peso.
- Cojeras intermitentes.
- Fiebre persistente.
- Vómitos y diarrea intermitentes.

Hallazgos de la exploración

- Esplenomegalia.
- Hepatomegalia.
- Linfadenopatía.
- Palidez de mucosas.
- Fiebre.

Diagnóstico

Signos clínicos

La leucemia se presenta de forma poco específica, con signos clínicos y hallazgos de exploración vagos como hemorragias, fiebre, claudicaciones, signos oculares o neurológicos.

Un hallazgo frecuente son las **petequias** o equimosis en mucosas, y con frecuencia se palpan **hepatoesplenomegalia** y una **linfadenopatía generalizada leve**.

A diferencia de lo que ocurre en el linfoma (nódulos linfáticos generalmente muy agrandados) la linfadenopatía en la leucemia es leve (fig. 87).

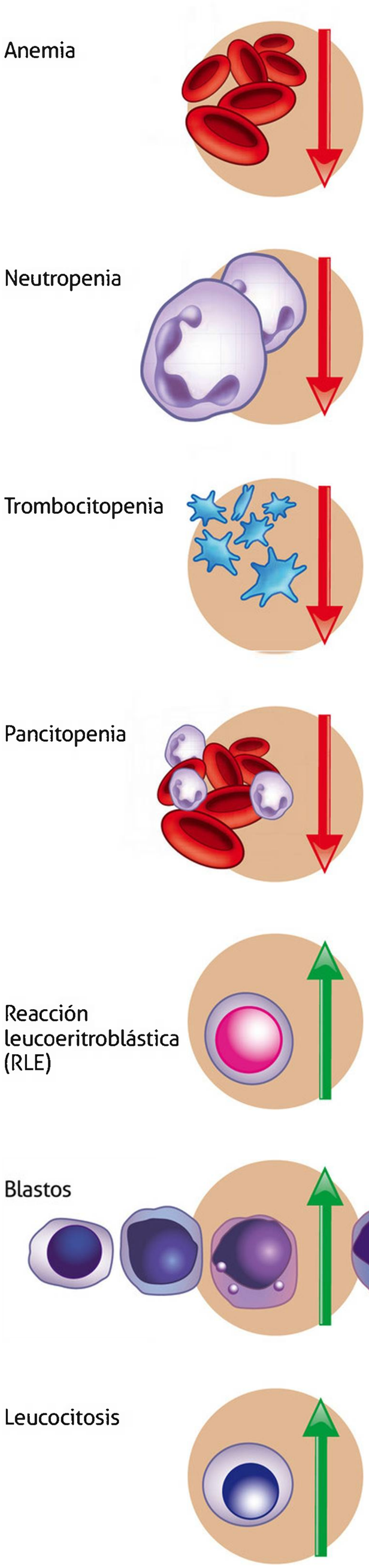
La mayor parte de los animales leucémicos están enfermos clínicamente, sin embargo, en animales con linfoma, el 80% suelen ser asintomáticos.

Hematología

Con la historia clínica y los hallazgos de la exploración podremos establecer en muchas ocasiones un diagnóstico presuntivo, pero el diagnóstico se confirma en la mayor parte de los casos mediante el hemograma.

En el hemograma observaremos:

- Anemia
- Neutropenia
- Trombocitopenia
- Pancitopenia
- Reacción leucoeritroblástica (RLE)
- Blastos (cuando las células neoplásicas estén poco diferenciadas deberemos realizar tinciones citoquímicas o técnicas de inmunofenotipado para establecer el diagnóstico definitivo).
- Leucocitosis



Citología

Para poder precisar más el diagnóstico en los casos sospechosos debe hacerse una aspiración o biopsia de médula ósea para evaluar la extensión de la enfermedad. También se pueden tomar muestras de bazo y nódulos linfáticos pero los diagnósticos no son tan precisos. Por ejemplo, en un perro con linfadenopatía generalizada leve encontramos blastos indiferenciados en el frotis obtenido por punción del nódulo linfático, pero las células neoplásicas presentes en el linfoma y la leucemia no se pueden diferenciar morfológicamente.

Para la correcta evaluación citológica es fundamental realizar un buen frotis (fig. 88).

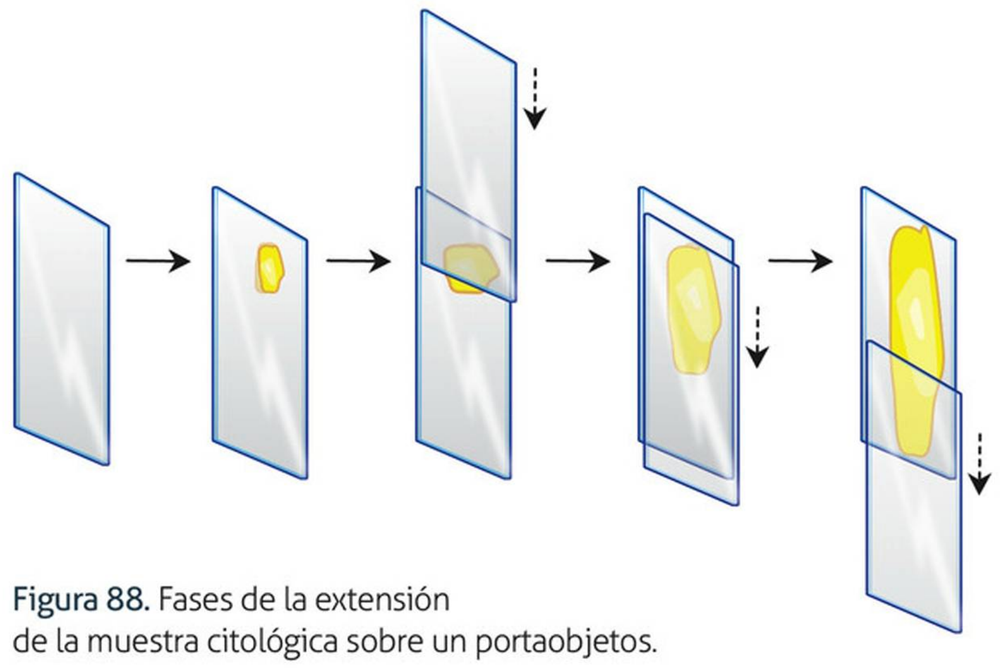


Figura 88. Fases de la extensión de la muestra citológica sobre un portaobjetos.

Tinciones citoquímicas

Las leucemias agudas pueden ser difíciles de clasificar morfológicamente con tinciones Giemsa o Wright de sangre o medula ósea, ya que los blastos poco diferenciados pueden parecerse mucho entre sí al microscopio. Por ello se utilizan técnicas citoquímicas de forma rutinaria para establecer si los blastos son de origen **linfoide** o **mieloide**, y a su vez subclasificar las de origen mieloide en **monocíticas** o **mielomonocíticas** (la mayoría de las leucemias agudas se clasifican inicialmente como linfoides y, tras las tinciones citoquímicas, de 1/3 hasta un 50% se reclasifican como mieloides).

Algunas de las pruebas citoquímicas que se pueden realizar se detallan en la siguiente tabla con sus resultados para las diferentes leucemias agudas.

Citoquímica	LMA	LMMA	LMoA	LLA
Mieloperoxidasa (MPO)	+	+/-	-	-
Cloroacetato-esterasa (CAE)	+	+/-	-	- (+)
α-naftil-butirato-esterasa (ANBE)	-	+/-	+	- (+)
Fosfatasa alcalina (FA)	+/-	+/-	-	-/+

LMA: leucemia mieloide aguda.
LMMA: leucemia mielomonocítica aguda.
LMoA: leucemia monocítica aguda.
LLA: leucemia linfoide aguda.

La mieloperoxidasa es una enzima ampliamente distribuida en el organismo y su fuente fundamental la constituyen los leucocitos (neutrófilos). Se utiliza como índice de diferenciación entre las leucemias linfoblásticas y mieloblásticas, por el aumento de la enzima en estas últimas.

La técnica mediante cloroacetato-estearasa detecta las isoenzimas 1, 2, 7, 8 y 9 presentes en granulocitos y otras células (esterasas específicas) (fig. 89).

La tinción con α-naftil-butirato-esterasa detecta enzimas específicas de los monocitos o macrófagos.

La detección de la fosfatasa alcalina es útil ya que es una enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y alcaloides y está presente en algunas células mieloides y linfoides (fig. 90).



Figura 89. Tinción con cloroacetato-estearasa.

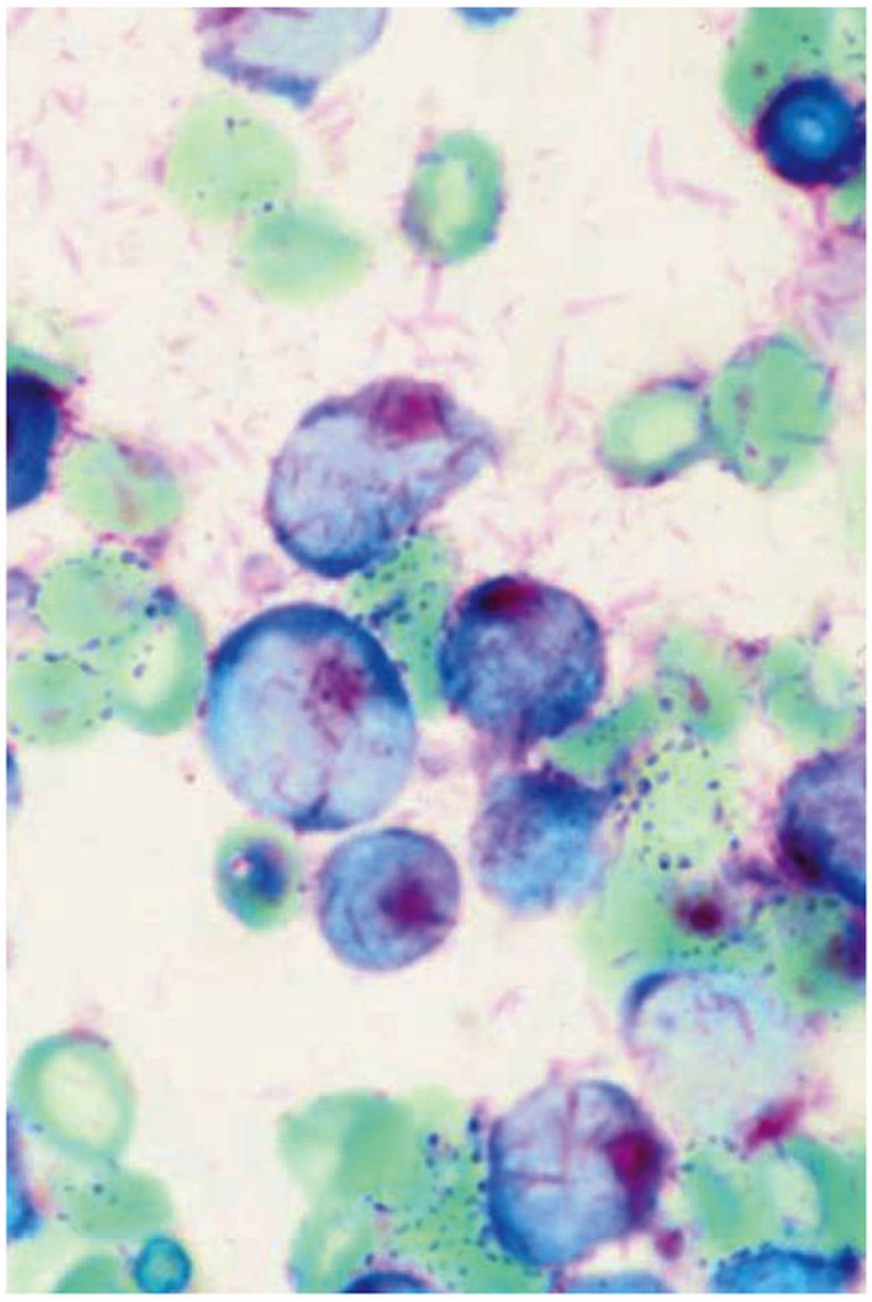


Figura 90. Tinción con fosfatasa alcalina.

Clasificación FAB* de las leucemias según el tipo celular

Leucemias agudas

- Leucemia linfoblástica aguda (LLA):
  - **LLA-L1, LLA-L2, LLA-L3**
- Leucemia mieloide aguda (LMA):
  - **M1-2:** granulocítica → (LMA-M1-2)
  - **M3:** progranulocítica → (LMA-M3)
  - **M4:** mielomonocítica → (LMMA / LMA-M4)
  - **M5:** monocítica → (LMoA / LMA-M5)
  - **M6:** eritroleucemia → (LMA-M6)
  - **M7:** megacariocítica → (LMA-M7)

Leucemias subagudas y crónicas

- Leucemia mieloide (mielocítica) crónica (LMC)
- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)
- Leucemia linfoide (linfocítica) crónica (LLC)

* Grupo de cooperación franco-americano-británico (FAB).

Tipos de clasificaciones

Clasificación según el tipo celular

Una vez obtenida la muestra hay que clasificar el tipo celular (figs. 91, 92 y 93).

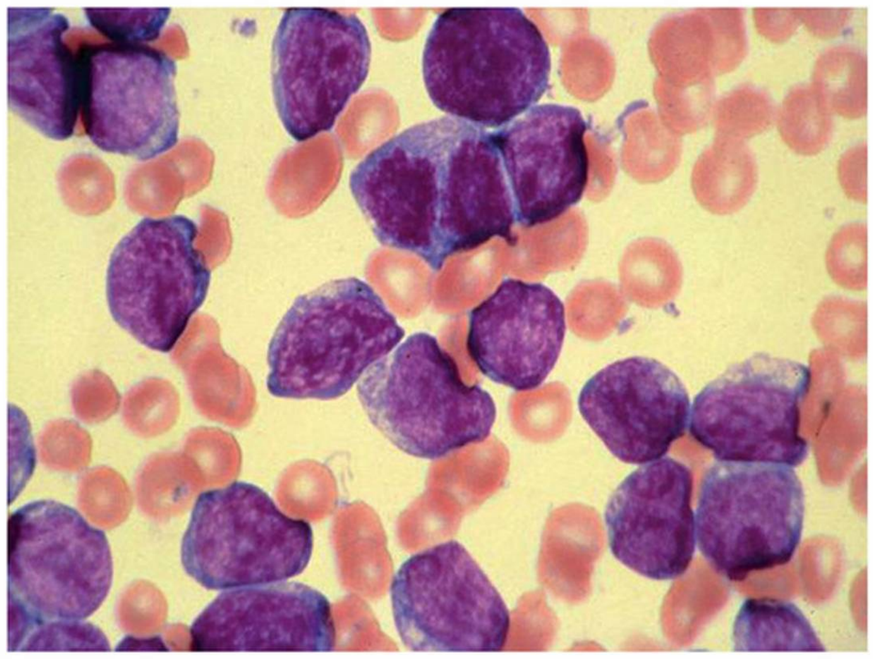


Figura 91. Leucemia linfoblástica aguda.

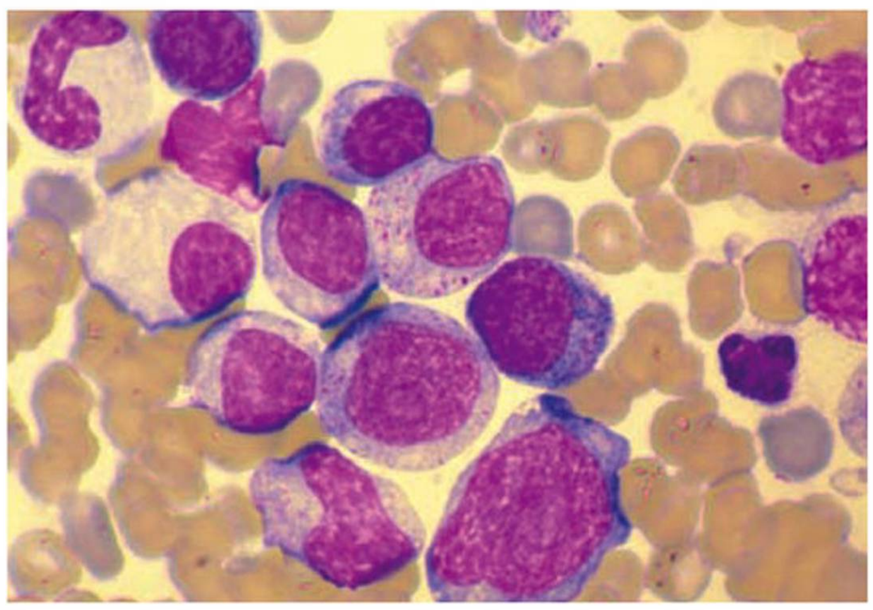


Figura 92. Leucemia de origen mieloide granulocítica.

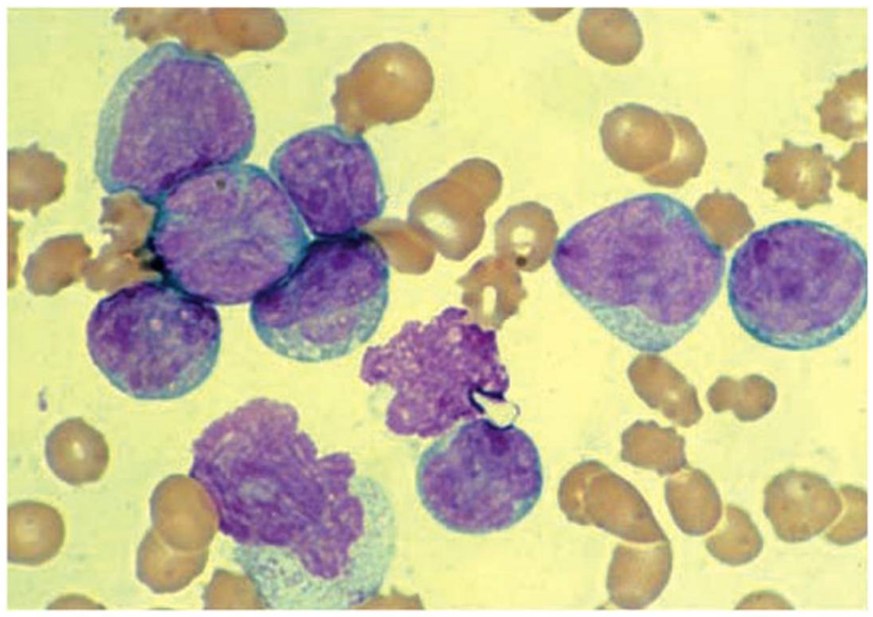


Figura 93. Leucemia de origen mieloide monocítica.

Clasificación inmunofenotípica

El inmunofenotipado de células leucémicas caninas y felinas mediante anticuerpos monoclonales ya está disponible en algunos laboratorios de diagnóstico comerciales. Aún no se ha establecido una correlación clínica clara entre el fenotipo inmunológico y el pronóstico de la enfermedad, aunque parece ser que ciertos fenotipos pueden estar asociados con malos pronósticos.

Se distinguen diferentes fenotipos, como por ejemplo el B y el T.

La **citometría de flujo** es la metodología de elección para el inmunofenotipado. Es una técnica de análisis celular que consiste en medir las características de dispersión de luz y fluorescencia que poseen las células al hacerlas pasar a través de un rayo de luz. Al atravesar dicho rayo, las células interaccionan con éste causando una dispersión de la luz (figs. 94-97). Basándose en la difracción que producen en sentido frontal se puede evaluar el tamaño de las células que pasan y al medir la reflexión lumínica de manera lateral se evalúa la granularidad o complejidad de éstas. Además, si previamente a su análisis se coloca a las células en presencia de anticuerpos monoclonales marcados con moléculas fluorescentes, se puede evaluar qué células poseen los antígenos complementarios a los anticuerpos monoclonales usados.

Estudios génicos

También se puede llevar a cabo un **estudio de clonalidad por PCR**. Consiste en determinar el reordenamiento de los genes de las células estudiadas mediante PCR, por ejemplo de los genes del receptor de la célula T (TCR) o de las inmunoglobulinas (IgH) (fig. 98).

Figuras 94-97. Ejemplos de resultados de citometrías de flujo. Cortesía de la Dra. Mary Jo Burkhard.

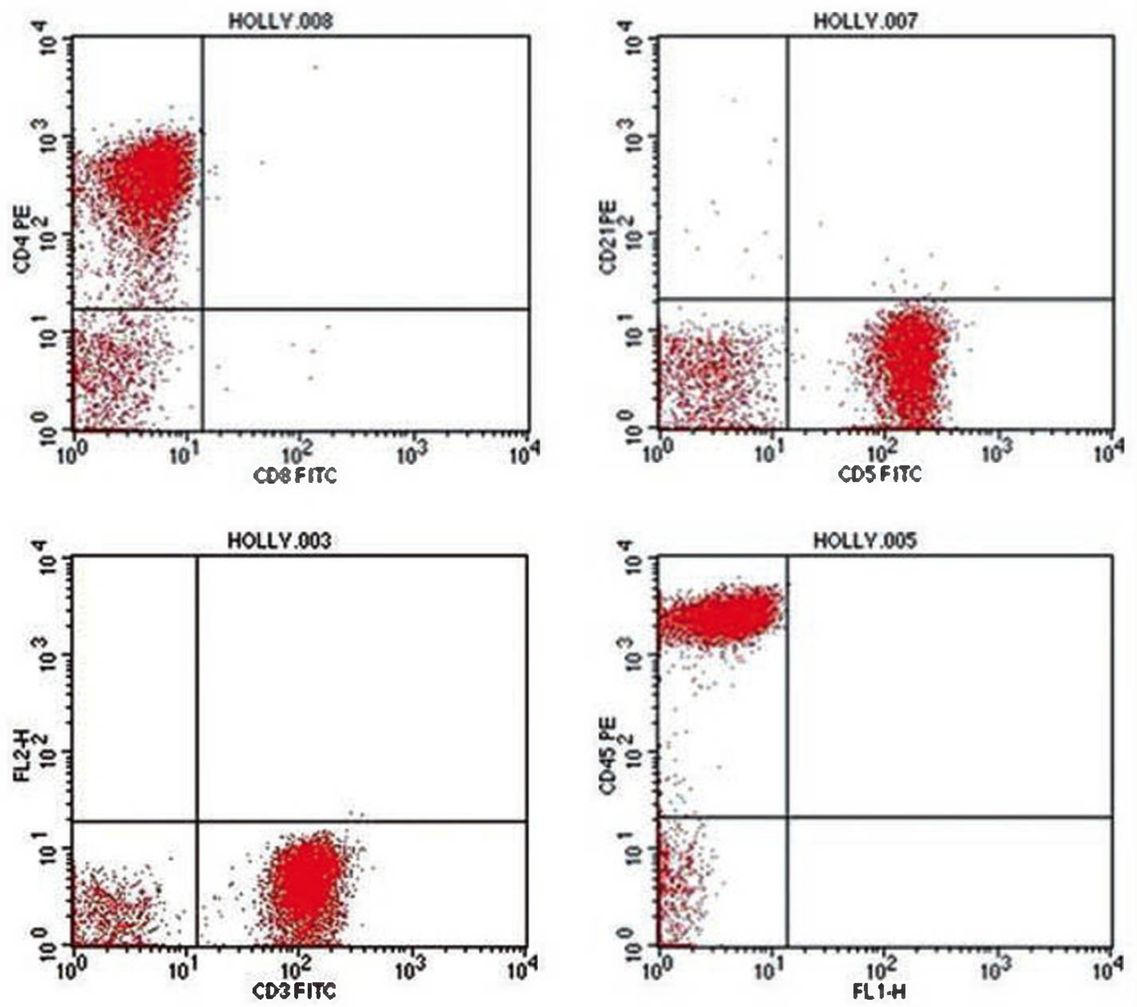
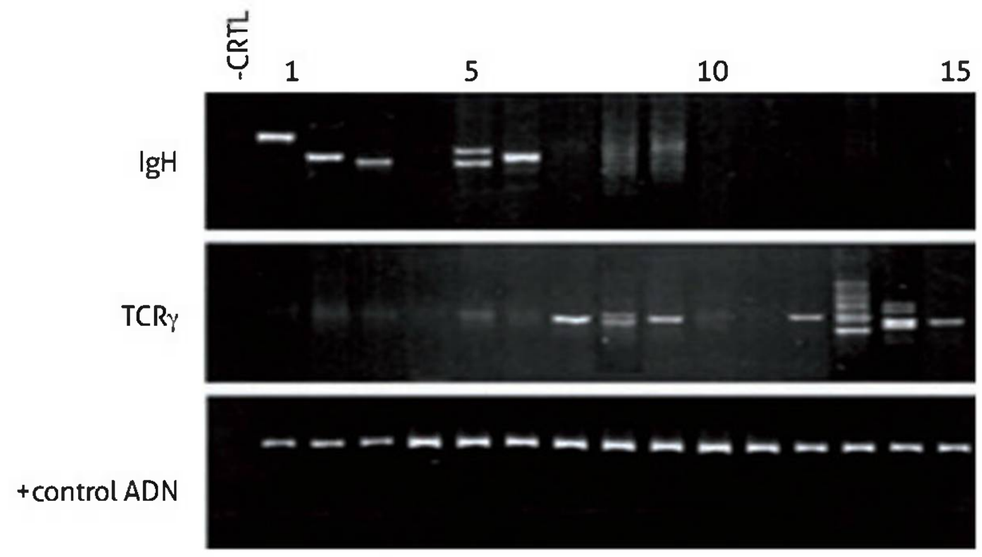
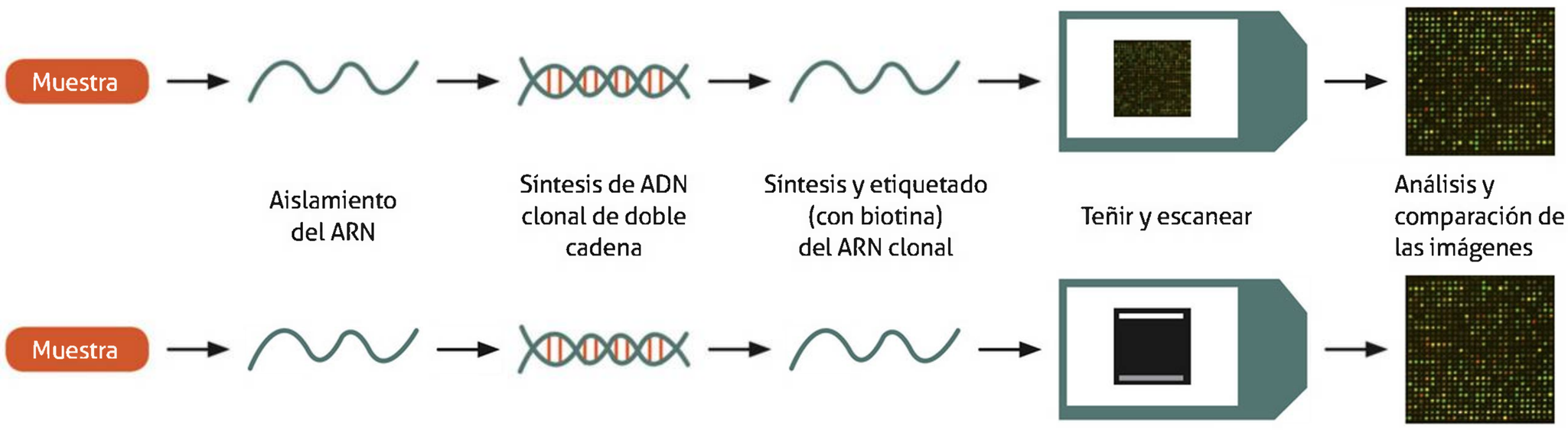


Figura 98. Estudio de la clonalidad por PCR (Burnett R.C., *et al.*, Vet Pathol, 2003; 40:32-41).





Otro sistema sería mediante el uso de **chips de ADN** (*microarrays*) (ver esquema superior). Consisten en una superficie sólida a la cual se une una serie de fragmentos de ADN. Con esta tecnología podemos observar de forma casi instantánea la presencia de todos los genes del genoma de un organismo. Suelen utilizarse para identificar genes que producen ciertas enfermedades mediante la comparación de los niveles de expresión entre células sanas y células enfermas.

Con los chips de ADN se seleccionan los genes activos y se puede hacer un grupo (*cluster*) o clasificación por proximidad de actividad de cada gen. Así se puede obtener un mapa genético de los cromosomas implicados.

Leucemias agudas

Se caracterizan por mostrar un curso corto y agresivo. Generalmente la muerte del animal ocurre poco después de su diagnóstico si no es tratado a tiempo. Cabe recordar que se caracterizan por la presencia de blastos (células inmaduras) en médula o sangre.

Los signos clínicos son de carácter inespecífico, pero suele encontrarse fiebre, hemorragias, hepatoesplenomegalia, lesiones oculares y nerviosas en la inspección clínica y citopenias en el hemograma.

El tratamiento es poco esperanzador, la quimioterapia agresiva da malos resultados y mediante una terapia de apoyo se consigue una supervivencia de 2 a 4 meses.

Leucemia mieloide aguda (LMA)

Las cojeras intermitentes, la fiebre y las lesiones oculares son más frecuentes en perros con leucemia mieloide.

El tratamiento de la LMA consiste en administrar arabinósido de citosina 100-200 mg/m^2 en infusión IV cada 24 horas durante 1-2 días combinado con mitoxantrona 4-6 mg/m^2 en infusión IV (ambos en la misma botella de suero) cada 3 semanas.

Leucemia linfoide aguda (LLA)

Los signos neurológicos son más frecuentes en perros con leucemia linfoide.

Para el tratamiento de este tipo de leucemia está indicado el protocolo COP: ciclofosfamida a una dosis de 50 mg/m^2 VO 4 días por semana o cada 48 horas, o 300 mg/m^2 VO cada 3 semanas (la duración de este tratamiento es variable); combinada con vincristina a una dosis de 0,5 mg/m^2 IV una vez por semana durante 8 semanas y prednisona 40-50 mg/m^2 VO cada 24 horas durante una semana y posteriormente 20-25 mg/m^2 VO cada 48 horas durante 7 semanas.

Leucemias crónicas

Las leucemias crónicas siguen un curso muy prolongado y generalmente silencioso, a veces de meses, de signos clínicos inespecíficos en el que los pacientes se muestran asintomáticos (50% de los casos).

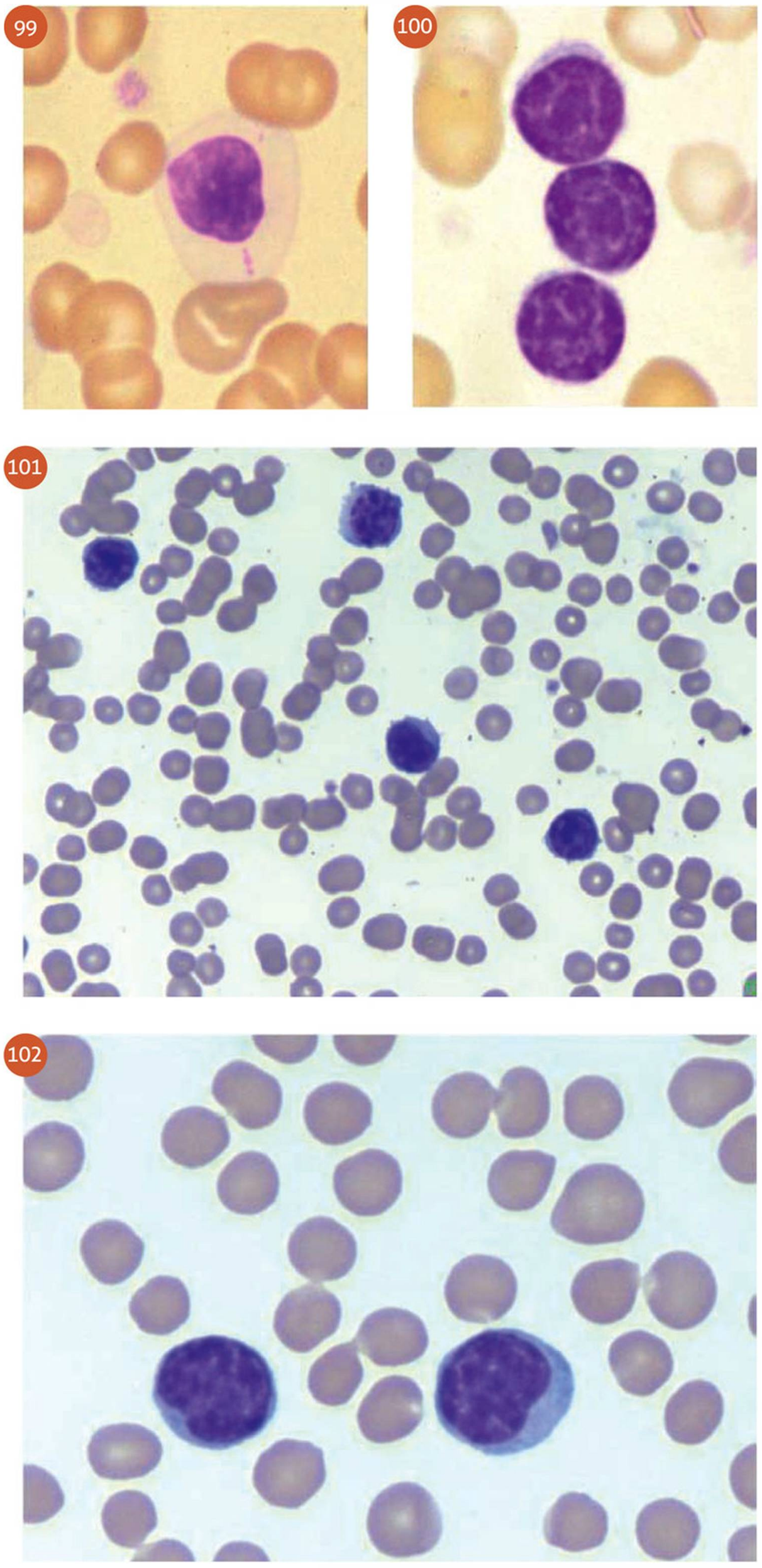
En la leucemia crónica las células predominantes no son los blastos inmaduros como en la leucemia aguda, sino unas células bien diferenciadas (neutrófilos o linfocitos) (figs. 99-102).

La leucemia linfoide crónica (LLC) es muy común en comparación con la leucemia mieloide crónica (LMC), que es muy rara. Se debe tener cuidado para no confundir esta última con las reacciones leucemoides.

Los marcadores utilizados en medicina humana para diagnosticar LMC y diferenciarla de estas reacciones leucemoides no sirven en perros. El análisis cromosómico nos puede ayudar a encontrar anormalidades específicas que nos orienten en el diagnóstico de LMC. Este diagnóstico debe hacerse sólo tras haber analizado los hallazgos hematológicos y tras haber evaluado las causas inflamatorias e inmunitarias de la neutrofilia.

En los animales que presentan signos clínicos podemos encontrar hepatoesplenomegalia, fiebre, palidez, vómitos y poliuria/polidipsia.

En el hemograma se puede observar leucocitosis y en ocasiones citopenias (anemia en el 80% de los casos y trombocitopenia en el 50%).



Figuras 99-102. Frotis de sangre en un perro con LLC, en los que suelen predominar los linfocitos de aspecto normal.

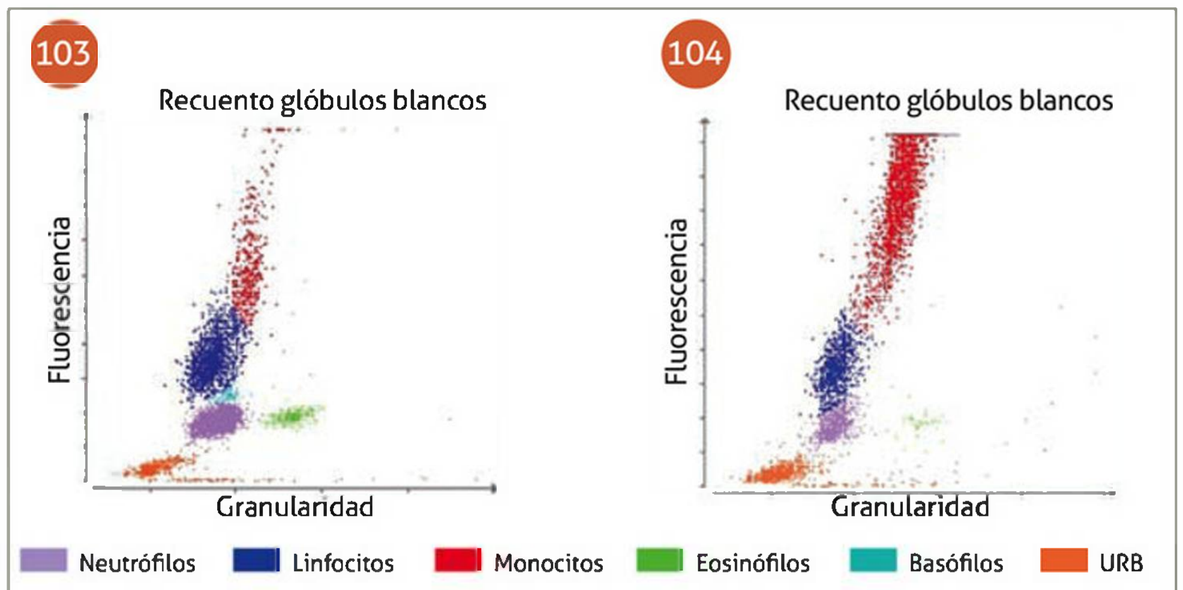


Figura 103. *Dot Plot* de un perro sano.
Figura 104. *Dot Plot* de un perro con leucemia mieloide aguda. Se puede ver cómo la nube de monocitos se ensancha por arriba.

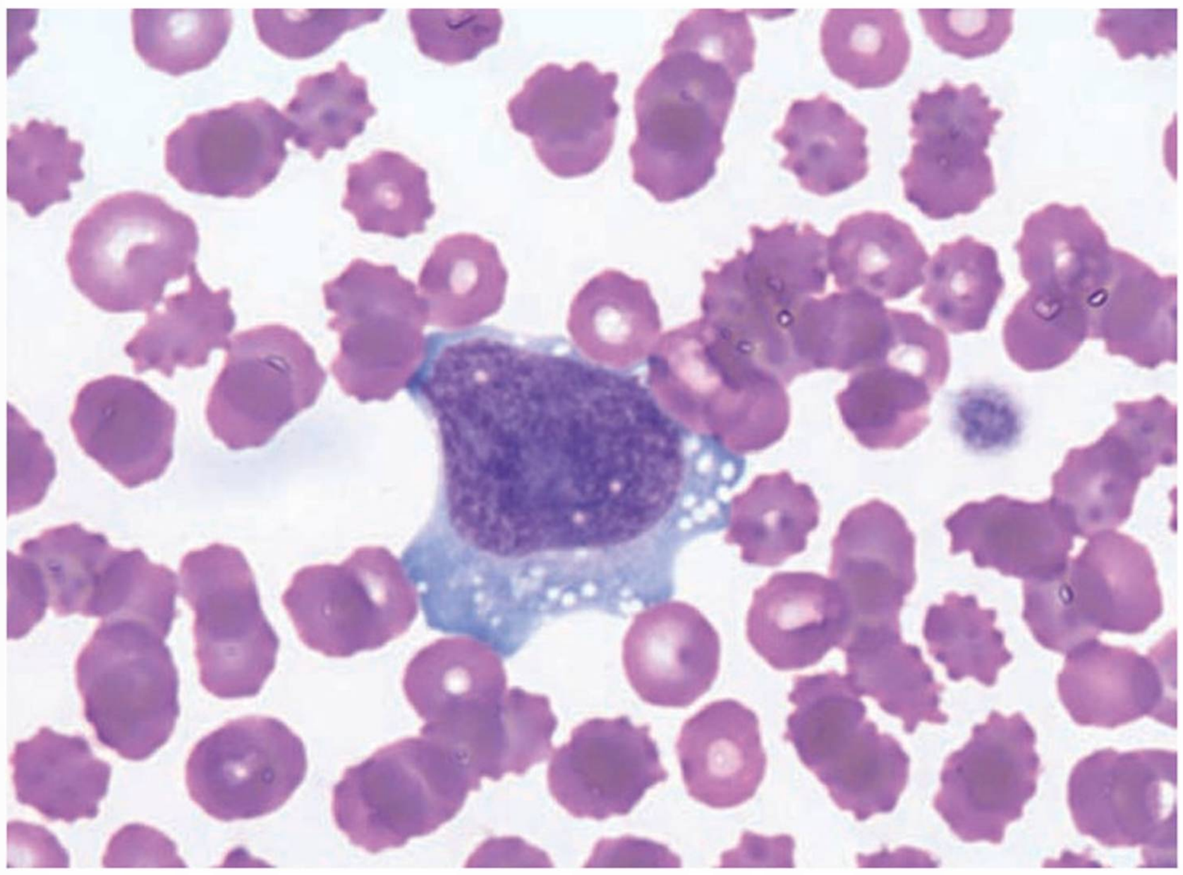


Figura 105. Un blasto en circulación perteneciente al paciente de la figura 104.

Tratamiento de la leucemia linfoide crónica (LLC)

- Clorambucilo: 20 mg/m² VO, cada 2 semanas.
- Puede administrarse prednisona: 1-3 mg/kg VO, cada 24-48 horas.
- En perros con LLC se consigue una supervivencia larga, incluso sin tratamiento es común la supervivencia de más de un año.

Tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC)

- Hidroxiurea: 30-50 mg/kg VO, cada 24-48 horas.
- En este caso se consigue una supervivencia de 6 meses o hasta incluso de un año.

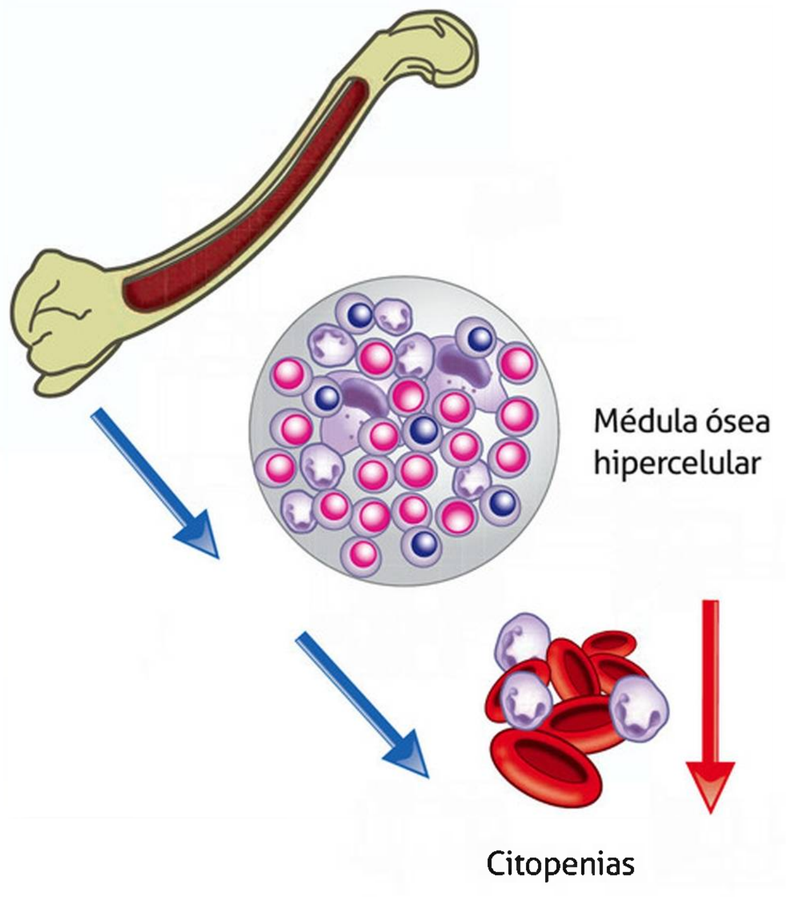
Se pueden utilizar analizadores sanguíneos (como el *ProCyte*), mediante los que se obtienen gráficos de puntos (*Dot Plots*) y cuya interpretación nos da una idea de las poblaciones celulares presentes en la muestra. Los *Dot Plots* son métodos de comparación de dos secuencias de dos muestras diferentes (figs. 103, 104 y 105).

Sólo se instaurará el tratamiento en los casos en los que existan citopenias, signos clínicos, organomegalia o gammapatías.

Mielodisplasia

Los síndromes preleucémicos o síndromes mielodisplásicos producen una variedad de alteraciones hematológicas (principalmente citopenias con una médula ósea hipercelular) y signos clínicos vagos que pueden preceder al desarrollo de una leucemia mieloide aguda (LMA) en meses o años. Están descritos en perros y gatos, aunque son más frecuentes en la especie felina.

Un tercio de los gatos estudiados con mielodisplasia progresaron a leucemia aguda.

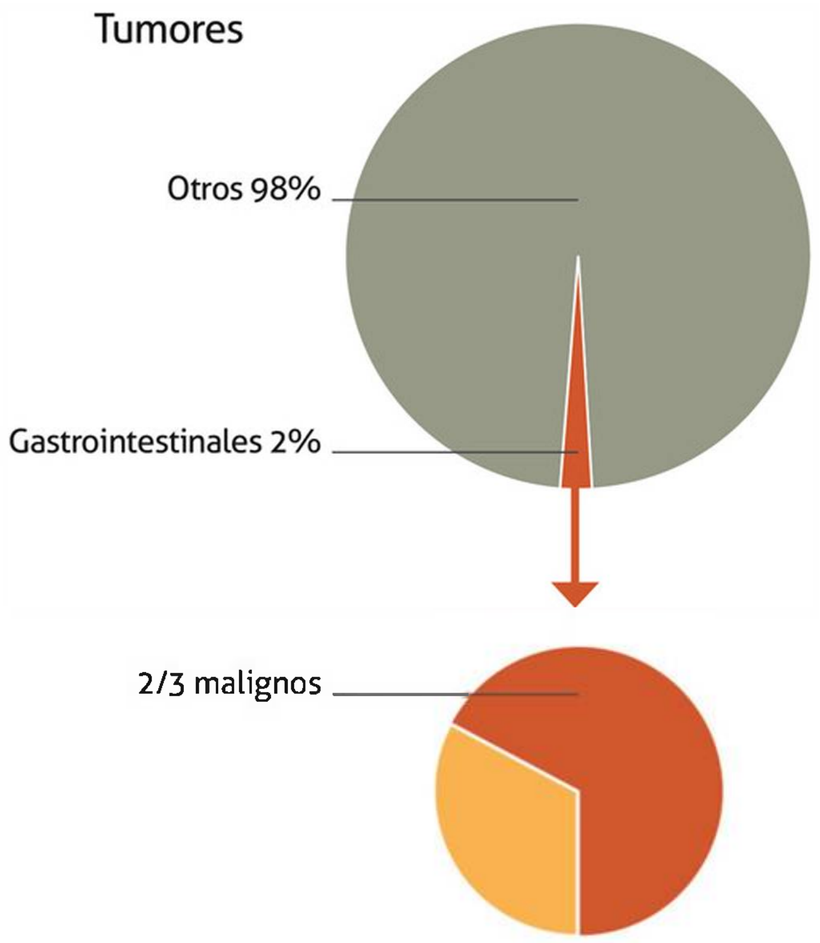


TUMORES GASTROINTESTINALES

TUMORES GASTROINTESTINALES

Epidemiología

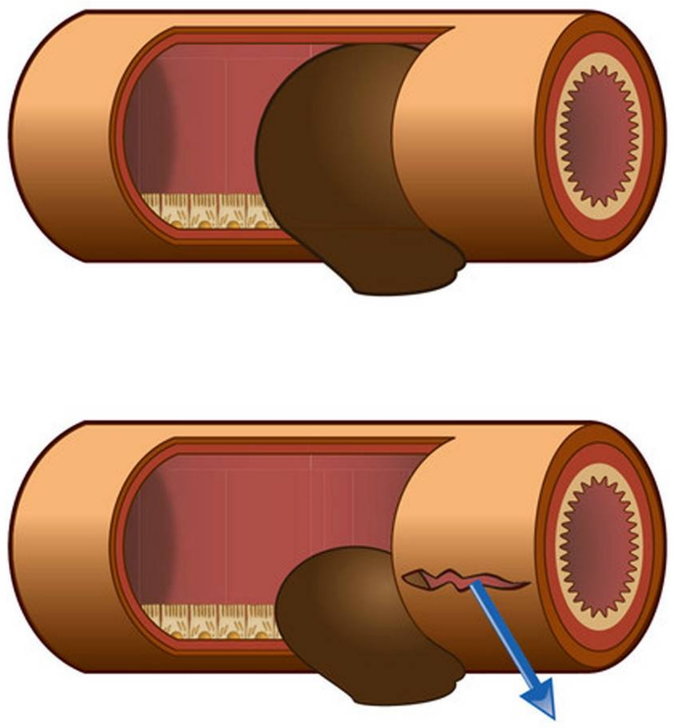
Los tumores gastrointestinales representan el 2% de todos los tumores. Dos tercios de ellos son malignos y aparecen más frecuentemente en el intestino que en el estómago.



Está descrito que los tumores gastrointestinales se clasifican según su frecuencia de aparición de más a menos como adenocarcinomas, linfosarcomas y sarcomas, aunque, según los datos de la *Ohio State University*, los linfosarcomas aparecen con más frecuencia que los adenocarcinomas. Es importante destacar la predisposición de los gatos siameses a padecer adenocarcinomas intestinales.

Signos clínicos

Son casos típicamente crónicos que terminan con una obstrucción aguda o rotura intestinal. El signo clínico más característico es la anemia por hemorragia crónica.



Los tumores gastrointestinales suelen derivar hacia una obstrucción aguda o rotura intestinal.

Los signos clínicos previos son: vómitos, hematemesis o melena, pérdida de peso, tenesmo, debilidad e intolerancia al ejercicio y anemia. En la especie felina se observa anorexia, pérdida de peso, vómitos y diarreas (como en cualquier otra enfermedad en gatos).

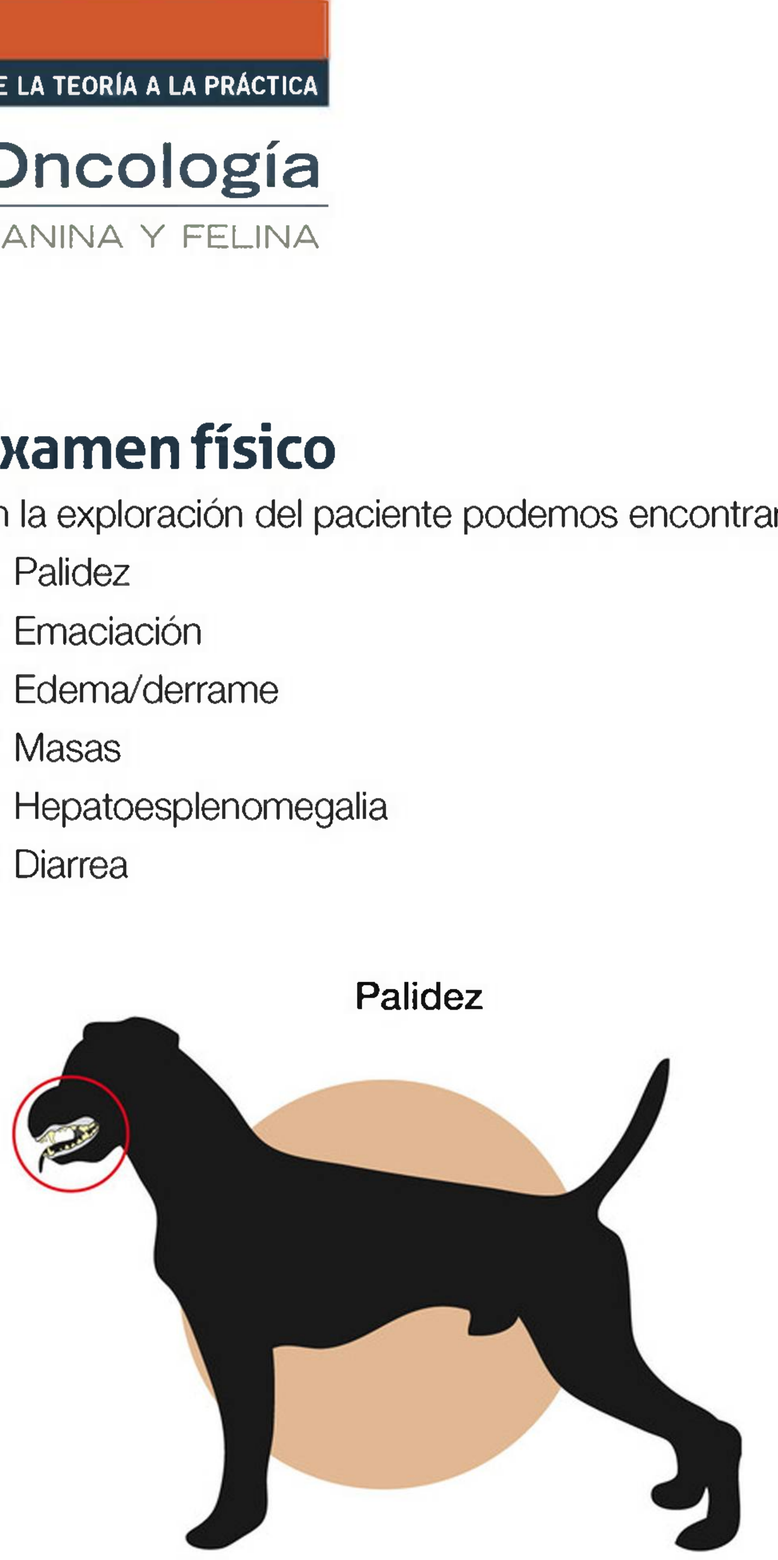
En la presentación clínica pueden verse también edemas por hipoproteinemia y distensión abdominal.

Examen físico

En la exploración del paciente podemos encontrar:

- Palidez
- Emaciación
- Edema/derrame
- Masas
- Hepatoesplenomegalia
- Diarrea

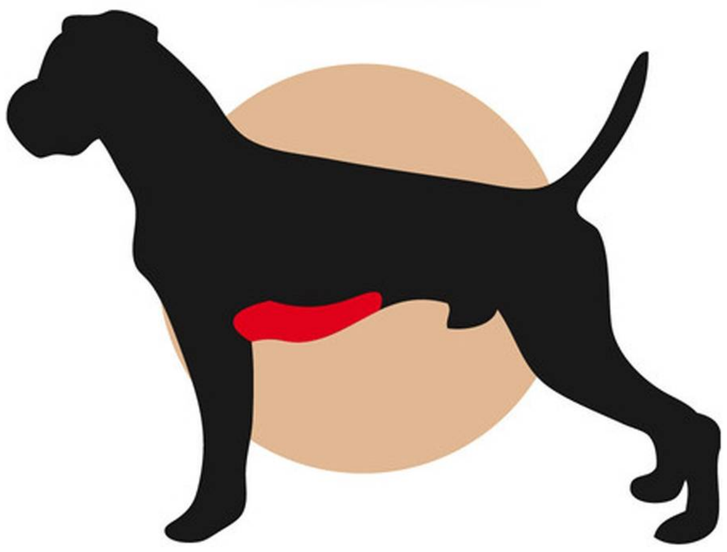
Palidez



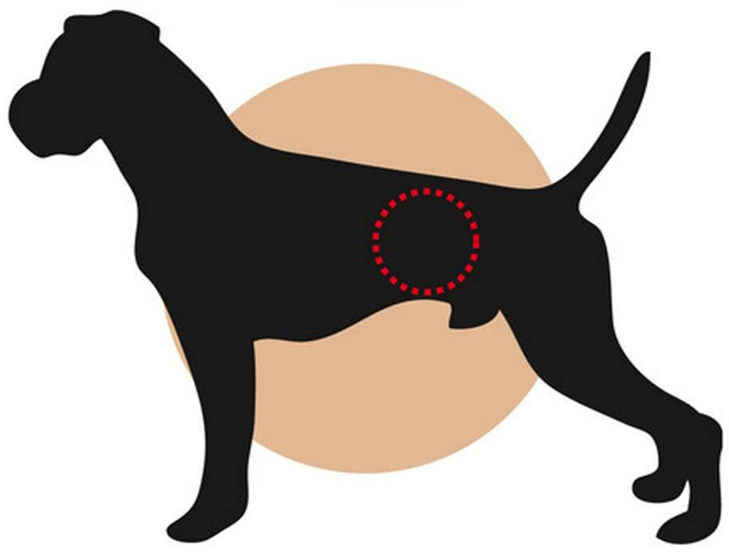
Emaciación



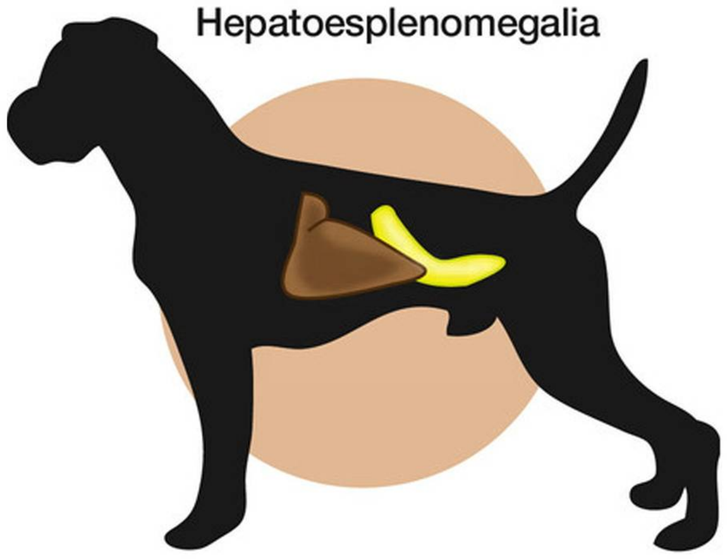
Edema/derrame



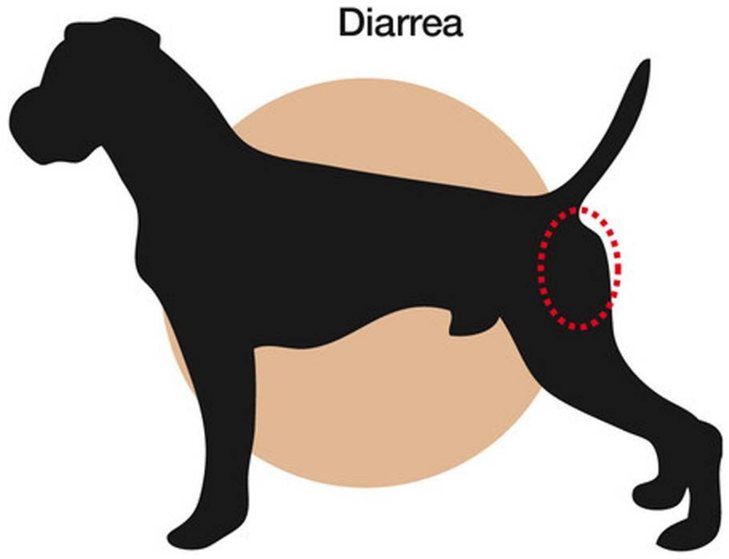
Masas



Hepatoesplenomegalia



Diarrea

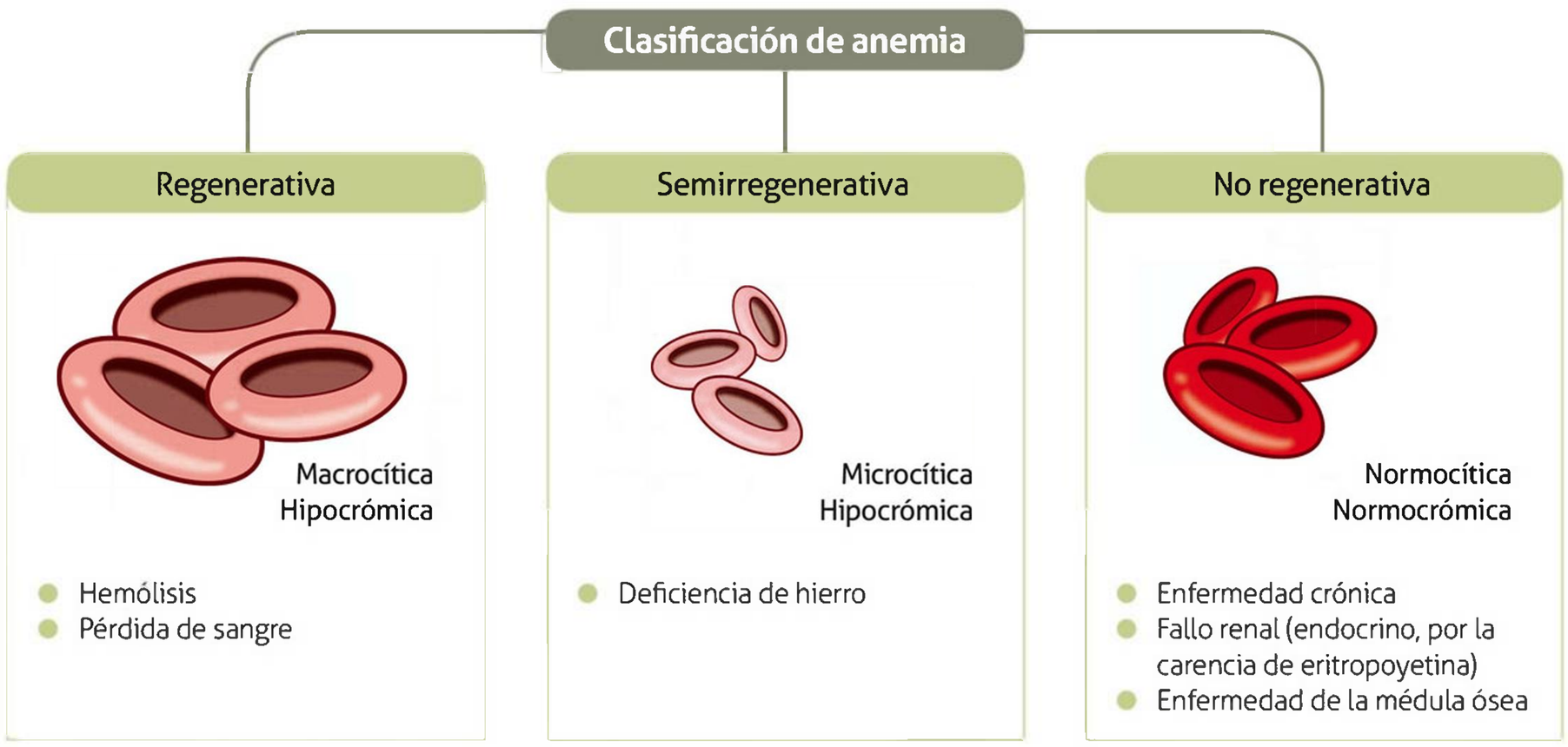


Diagnóstico

Es necesario realizar una correcta historia clínica y un exhaustivo examen físico para detectar signos compatibles con lo expuesto. Por orden de preferencia se pueden realizar las siguientes pruebas: hemograma, citología, radiografía (con medios de contraste), endoscopia y como última opción laparotomía exploratoria.

Hematología

La **anemia** en los tumores gastrointestinales es microcítica e hipocrómica con trombocitosis y algunos reticulocitos.

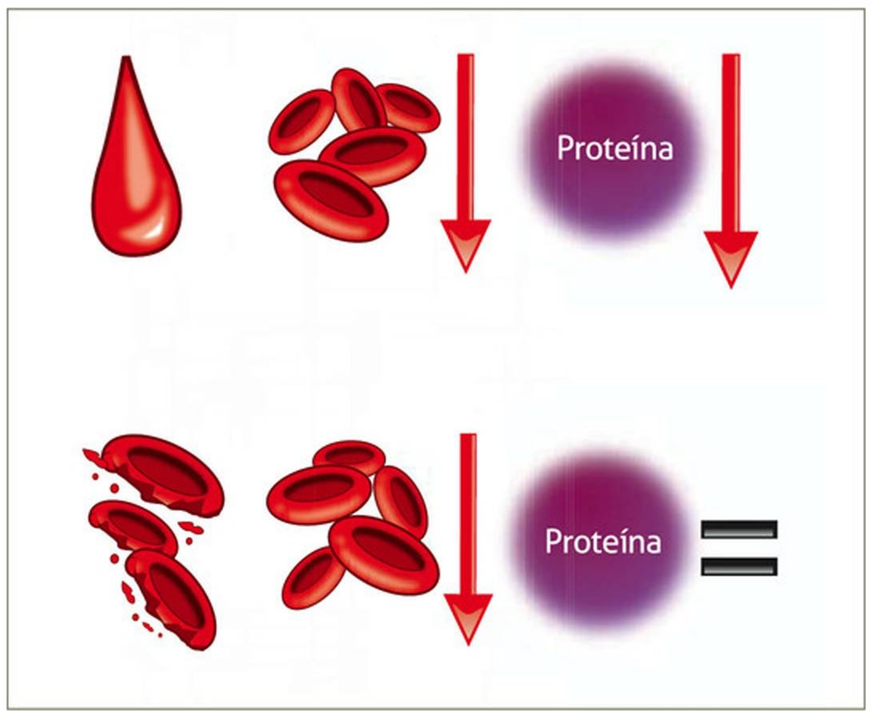


La catalogación de la anemia como regenerativa o no regenerativa se realiza mediante el recuento de reticulocitos en el transcurso de un hemograma rutinario o con la evaluación de la aparición de policromasia en un frotis sanguíneo. Esto refleja la patogénesis de la anemia, lo que supone un enfoque diagnóstico y terapéutico más lógico.

La anemia semirregenerativa microcítica hipocrómica está bien definida en perros con pérdida crónica de sangre. La pérdida crónica de sangre frecuentemente supone una disminución de hierro en perros con hemorragia en el aparato gastrointestinal debido a neoplasias, úlceras gástricas o endoparásitos y graves infestaciones por pulgas. Otras causas de pérdida crónica de sangre, como la hemorragia urogenital y la sangría iatrogénica, son extremadamente raras.

Como parte de la evaluación de un paciente con anemia regenerativa, es beneficioso determinar la concentración de proteína en suero o plasma, puesto que la pérdida de sangre habitualmente supone hipoproteinemia, mientras que la hemólisis no.

La anemia ferropénica es extremadamente rara en gatos adultos, se ha visto asociada de forma primaria a la pérdida crónica de sangre en gatos con linfoma gastrointestinal.



Adenocarcinoma gástrico

Los adenocarcinomas gástricos afectan a perros y gatos, son más frecuentes en machos que en hembras y suponen aproximadamente la mitad de todos los tumores gástricos en perros.

Historia clínica y examen físico

Los perros y gatos con tumores gástricos habitualmente permanecen asintomáticos hasta que la enfermedad está avanzada. La anorexia (no el vómito) suele ser el primer síntoma.

El vómito debido a un tumor gástrico suele indicar que la enfermedad está avanzada o que existe una obstrucción en la salida del estómago. Los adenocarcinomas normalmente son infiltrantes y enlentecen el vaciado al afectar a la motilidad u obstruir el flujo de salida (fig. 106).

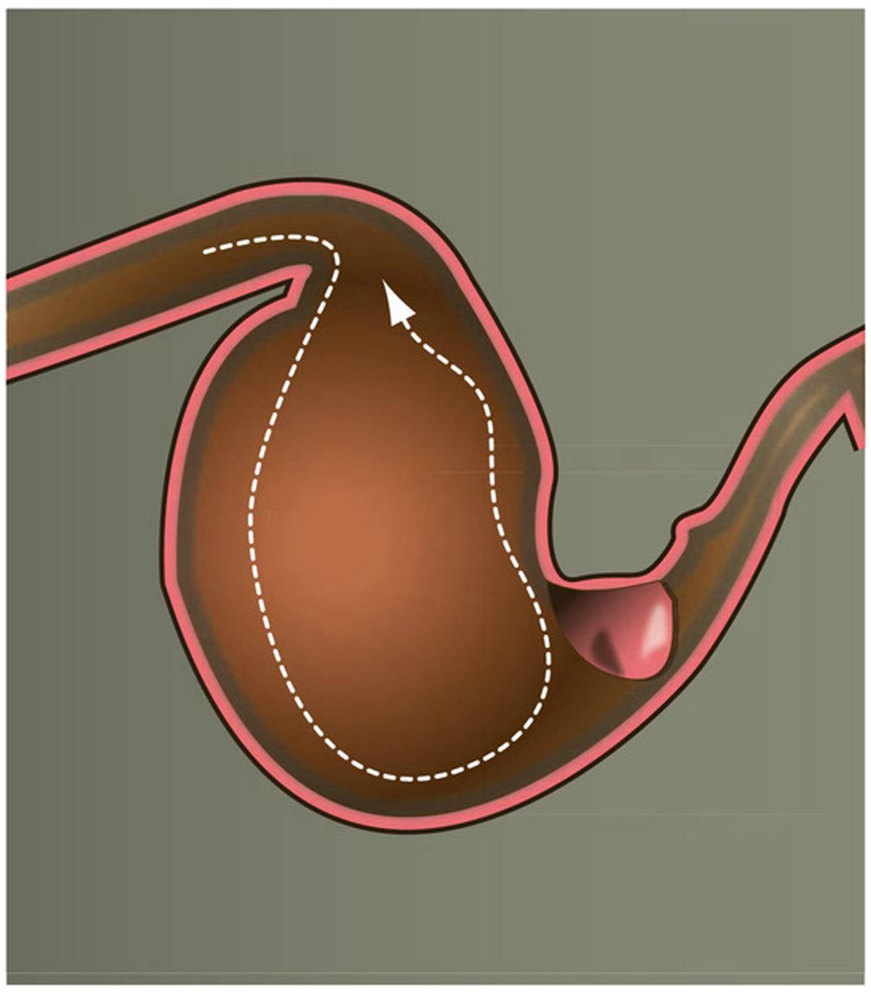


Figura 106. Algunos tumores gástricos enlentecen el vaciado al afectar a la motilidad u obstruir el flujo de salida.

Alguna vez se produce hematemesis, pero los leiomiomas/sarcomas y los tumores del epitelio gastrointestinal (TEGI) parecen ser las neoplasias que con más probabilidad provocan una hemorragia grave y aguda de la parte superior del aparato digestivo. Es más probable que otros tumores gástricos que cursan con hemorragia causen anemia ferropénica, incluso cuando la pérdida de sangre no es evidente.

La pérdida de peso suele deberse a la falta de nutrientes o al síndrome de caquexia tumoral (fig. 107). Es raro que los pólipos provoquen síntomas, a menos que obstruyan el píloro. Algunas masas abdominales a veces se pueden detectar mediante palpación.



Figura 107. Pérdida de peso en un perro con adenocarcinoma gástrico.

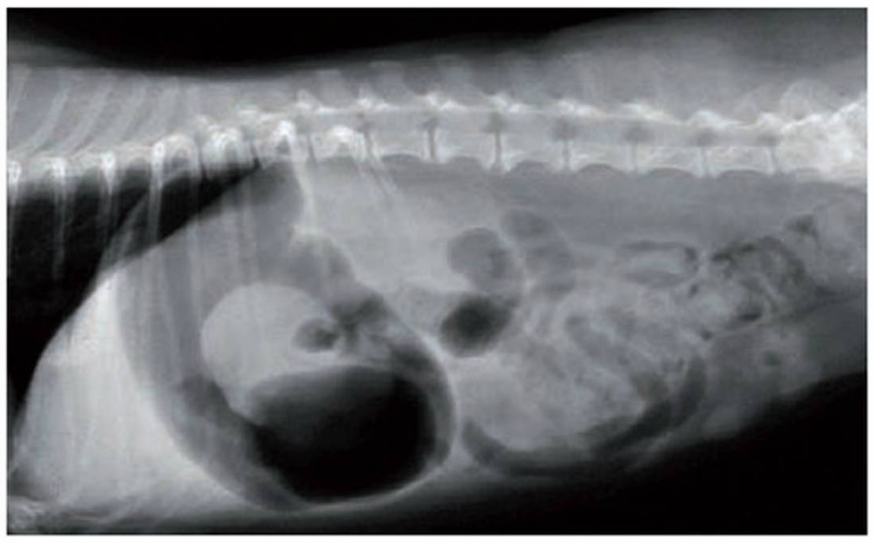
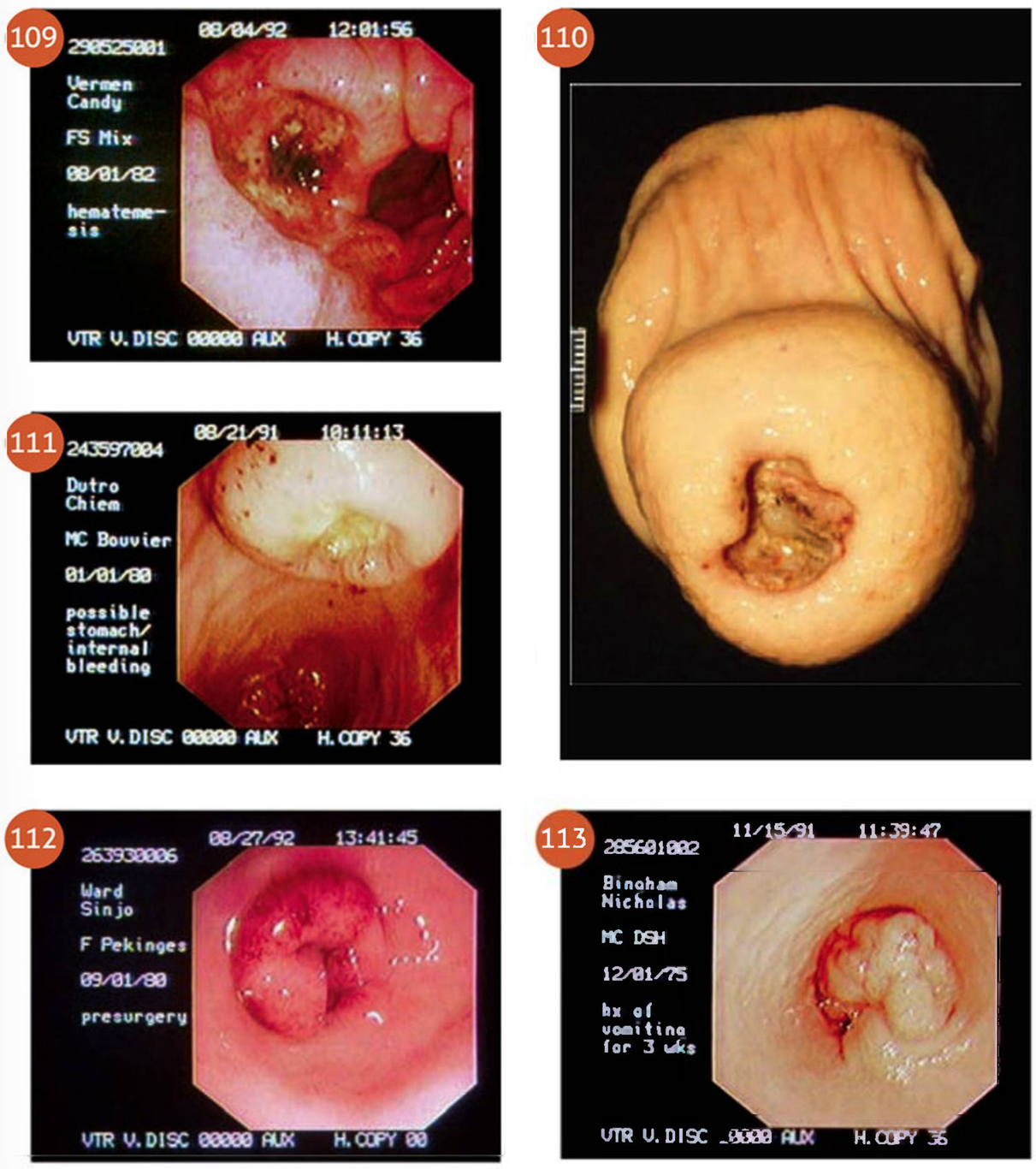


Figura 108. Evaluación radiográfica abdominal.



Figuras 109-113. Endoscopia de masas gástricas.

Diagnóstico

Los adenocarcinomas gástricos pueden evaluarse mediante:

- Radiografías simples (fig. 108).
- Estudios de contraste del tracto gastrointestinal superior.
- Ecografía.
- Endoscopia (figs. 109-113).
- Aspiración con aguja fina percutánea (fig. 114).
- Laparotomía.

Las radiografías simples y de contraste pueden mostrar engrosamientos de la pared gástrica, disminución de la motilidad o irregularidades en la mucosa. El único signo de adenocarcinoma en la submucosa puede ser la falta de dilatación de una zona.

La aspiración ecoguiada de las zonas inflamadas de la pared gástrica puede permitir la obtención de citologías diagnósticas para el adenocarcinoma y el linfoma.

Algunos tumores pueden ser evidentes de forma endoscópica. Cuando la biopsia de dichas lesiones se realiza con el endoscopio, la muestra debe ser lo suficientemente profunda como para asegurar que se ha incluido la submucosa.

Los linfomas de la mucosa y los adenocarcinomas no escirrosos a menudo provocan erosiones/úlceras gastrointestinales (EUG), y las muestras de tejido obtenidas mediante endoscopia suelen ser diagnósticas.

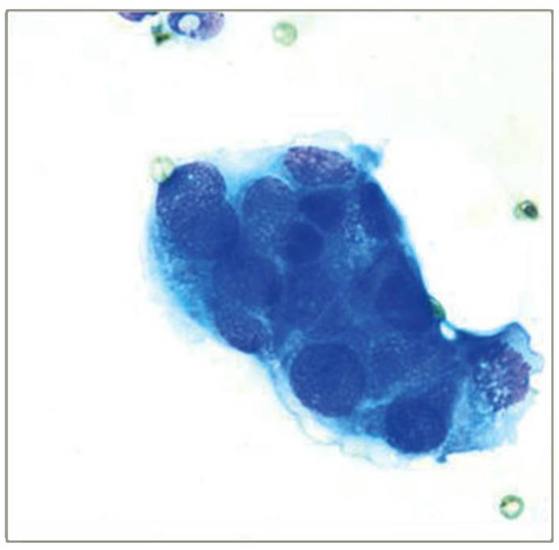


Figura 114. Aspirado de carcinoma.

Pronóstico

El pronóstico depende en gran medida de las probabilidades de metástasis y sus órganos diana (fig. 115). En general, el pronóstico para los adenocarcinomas y linfomas es malo, salvo que se detecten muy pronto.

Tratamiento

Respecto al **tratamiento quirúrgico**, la mayoría de los adenocarcinomas están tan avanzados antes de que aparezca sintomatología que resulta imposible o muy difícil su extirpación quirúrgica completa. Es más probable poder resecar los leiomiomas y leiomiosarcomas que los adenocarcinomas. La gastroduodenostomía puede paliar la obstrucción de la salida del estómago producida por un tumor imposible de extirpar. Puede aplicarse **radioterapia**.

En cuanto a la **quimioterapia**, pocas veces resulta útil salvo en perros y gatos con linfoma. Algunos de los protocolos quimioterápicos son:

- CF: ciclofosfamida y 5-fluorouracilo.
- CMF: 5-fluorouracilo, ciclofosfamida y metotrexato.
- FAC: 5-fluorouracilo, doxorrubicina, ciclofosfamida y sulfa-trimetoprim.
- AC: doxorrubicina y ciclofosfamida.
- VAC: vincristina, doxorrubicina y ciclofosfamida.
- MA: melfalán y actinomicina D.
- MAC: melfalán, actinomicina D y arabinósido de citosina.

Neoplasias intestinales no linfoides

Son bastante comunes, en perros encontramos más adenocarcinomas que sarcomas y en gatos se observan casi exclusivamente adenocarcinomas.

Epidemiología, historia clínica y examen físico

Estadísticamente la edad media de presentación en perros es de 9,2 años y en gatos de 8,7 años. El 71% de los adenocarcinomas se desarrollan en gatos siameses (aunque representan sólo el 7,8% de la población hospitalaria).

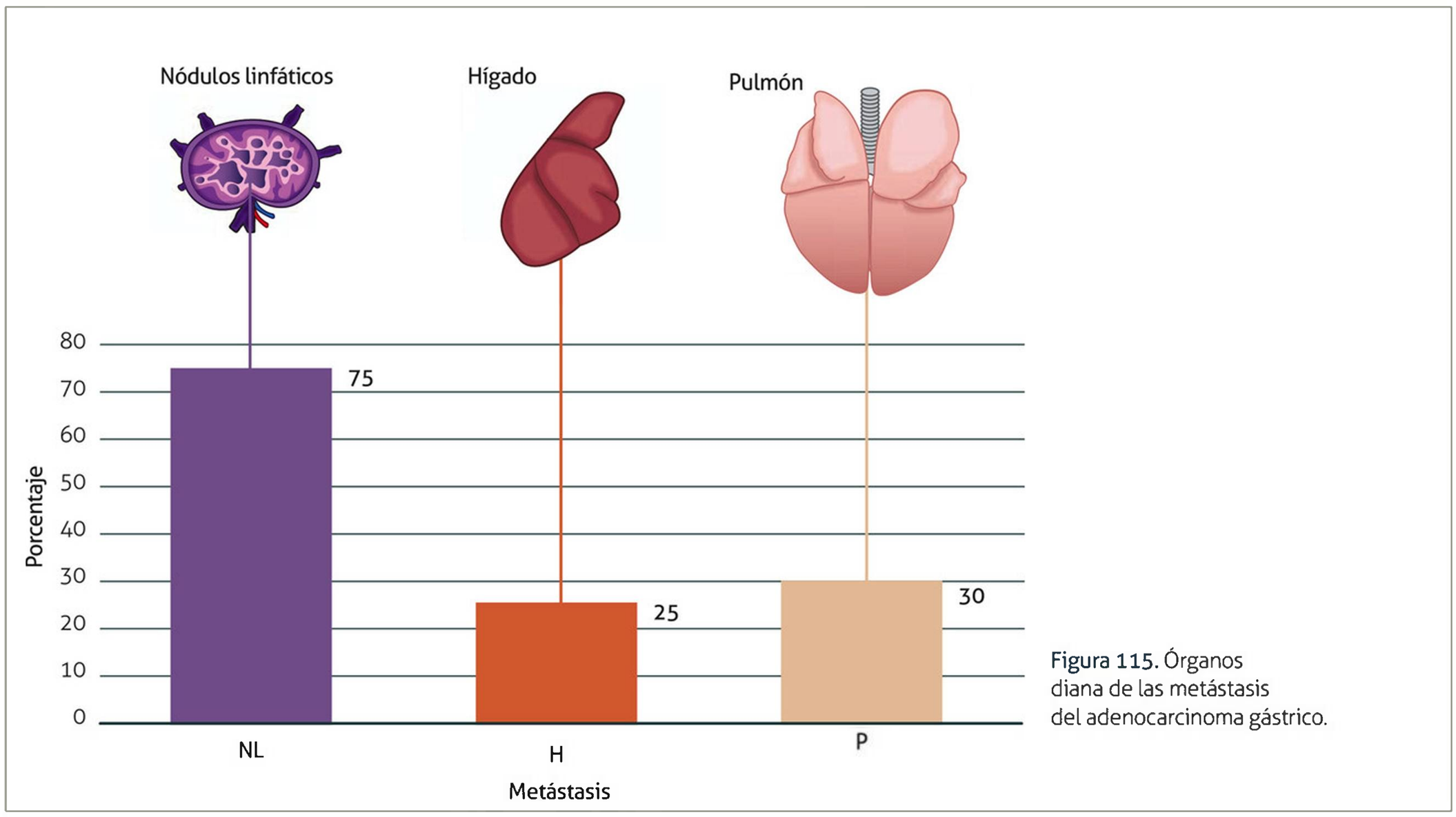


Figura 115. Órganos diana de las metástasis del adenocarcinoma gástrico.

Los pacientes suelen presentar pérdida de peso, vómitos, diarrea, anorexia, tenesmo, masas abdominales y anemia.



El adenocarcinoma intestinal habitualmente provoca un engrosamiento difuso de la pared intestinal o cursa con masas focales que afectan a todo su diámetro.

Las probabilidades de metástasis se muestran en la figura 116. Excepto la carcinomatosis, las metástasis aparecen más en perros que en gatos.

La carcinomatosis intestinal consiste en la presencia de carcinomas peritoneales miliares diseminados que pueden tener diferentes orígenes; los adenocarcinomas intestinales y pancreáticos son neoplasias frecuentes que pueden ocasionar carcinomatosis.

Resultados laboratoriales

- Anemia: en perros un 40% presenta anemia ferropénica por pérdida de sangre crónica. En los gatos son un 70% los que presentan anemia.
- Leucocitosis.
- Negativos a FeLV (100%).

Diagnóstico

Radiológicamente, los perros presentan masas abdominales en un 43% de los casos y en gatos son menos frecuentes, con un 14%. El patrón obstructivo puede aparecer en menos del 10% de los casos.

El diagnóstico del adenocarcinoma intestinal requiere demostrar que existen células epiteliales neoplásicas. La endoscopia, la cirugía y la punción con aguja fina guiada con ecografía pueden ser diagnósticas.

Los carcinomas esclerosantes presentan un tejido conjuntivo fibroso muy denso que a menudo no permite la correcta toma de muestras mediante aspiraciones con aguja fina o endoscopios flexibles; por tanto, a veces es necesario acceder mediante cirugía para obtener biopsias adecuadas.

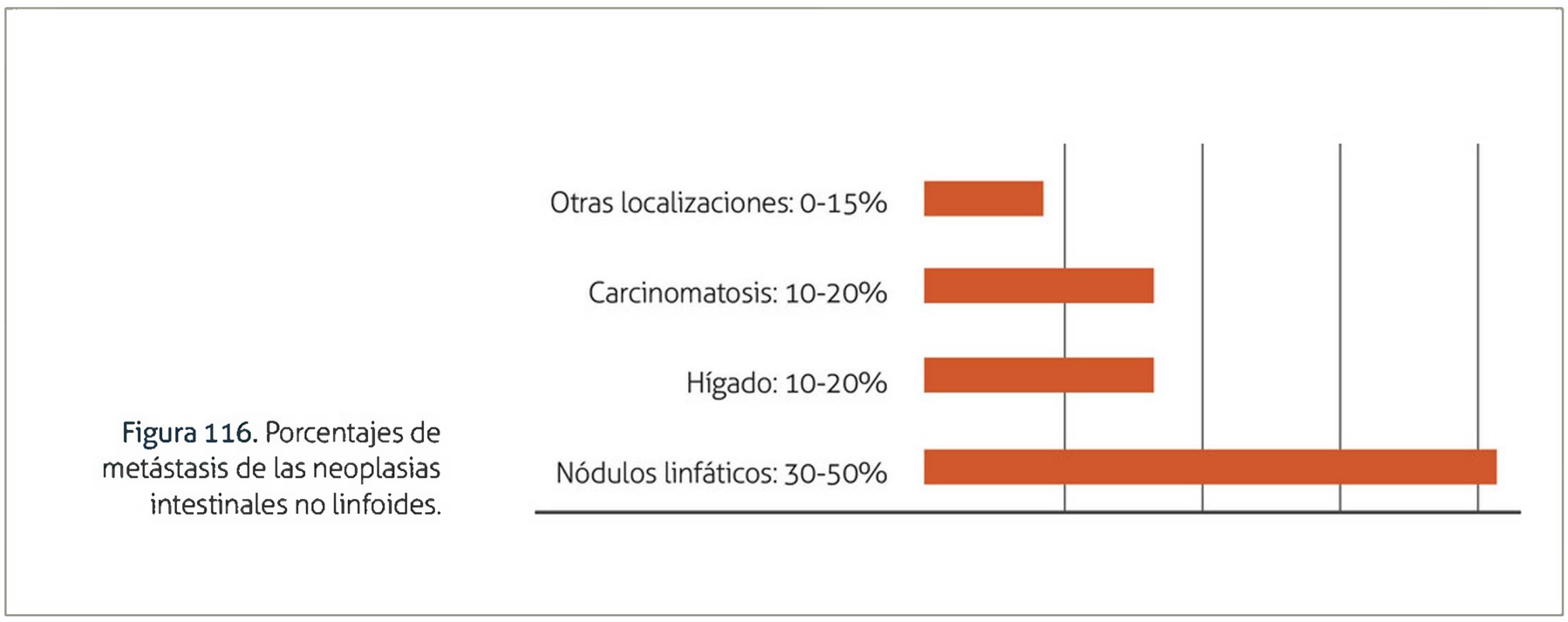


Figura 116. Porcentajes de metástasis de las neoplasias intestinales no linfoides.

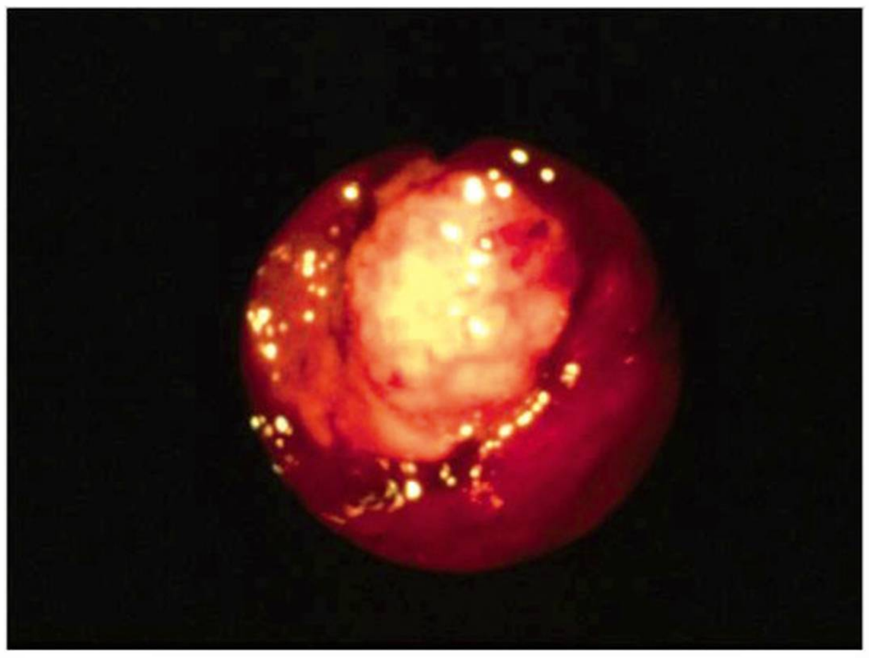


Figura 117. Lesión vista a través de la endoscopia.

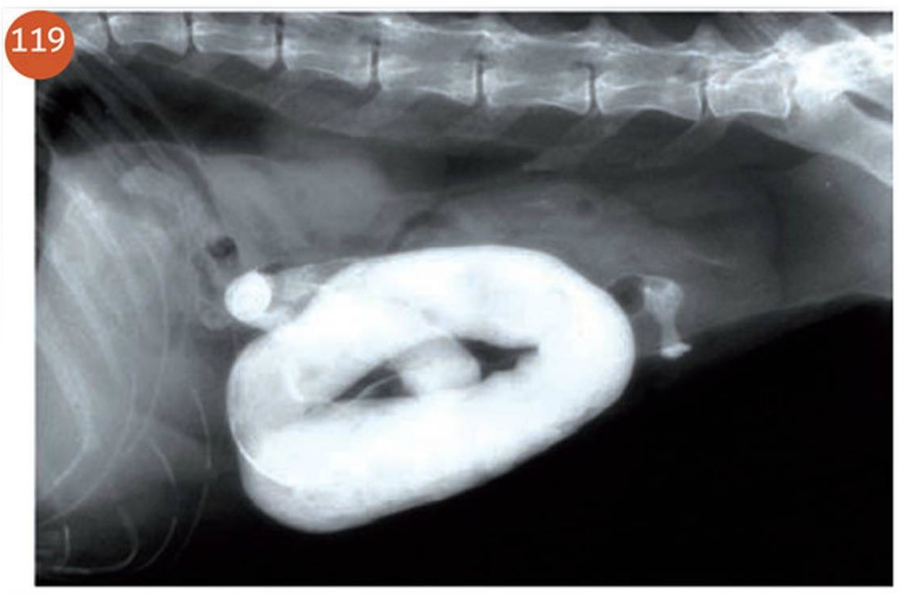
En el aparato gastrointestinal superior los patrones pueden ser obstructivos o infiltrativos (figs. 117-119).

Tratamiento

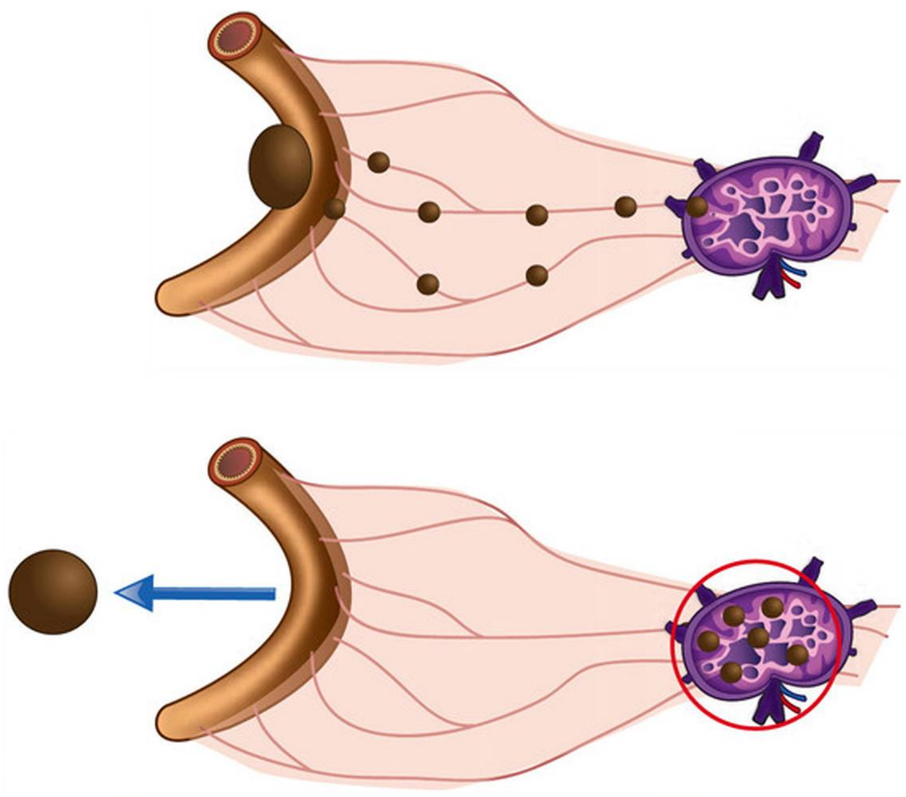
Con la cirugía el pronóstico es bueno siempre que se pueda extirpar el tumor completamente, aunque es frecuente que existan metástasis en nódulos linfáticos regionales en el momento del diagnóstico.

La quimioterapia no proporciona beneficios probados, no parece mostrar efecto como tratamiento adyuvante posoperatorio.





Figuras 118 y 119. Radiografías con y sin contraste de la lesión anterior.



Metástasis en nódulos linfáticos regionales

Comportamiento biológico de los tumores gastrointestinales

- Los carcinomas son invasivos localmente y producen metástasis distantes.
- Los sarcomas son invasivos localmente y producen metástasis distantes.
- Los linfomas producen diseminación abdominal o sistémica.

Linfoma intestinal



Anemia normocítica y normocrómica

El linfoma intestinal puede desencadenar anemia normocítica y normocrómica o microcítica e hipocrómica.

Se puede presentar una leucocitosis como neutrofilia (con o sin desviación izquierda), monocitosis, células linfoides atípicas en sangre periférica (linfoma leucémico), trombocitopenia, citopenias aisladas o combinadas y reacciones leucoeritroblásticas, entre otras. Las linfocitosis son raras en los perros y gatos con linfoma. También puede observarse una hipoproteinemia.



Anemia microcítica e hipocrómica

Su presentación es variable, puede aparecer como solitario, multifocal o difuso. La enteropatía con pérdida de proteínas es relativamente común, salvo en gatos. Se considera que puede aparecer una enteritis linfoplasmocítica preneoplásica. Este tipo de tumores son fácilmente diagnosticados mediante aspiración con aguja fina.

El tratamiento de este tumor mediante quimioterapia sigue los protocolos COAP y CHOP.

Protocolo COAP:

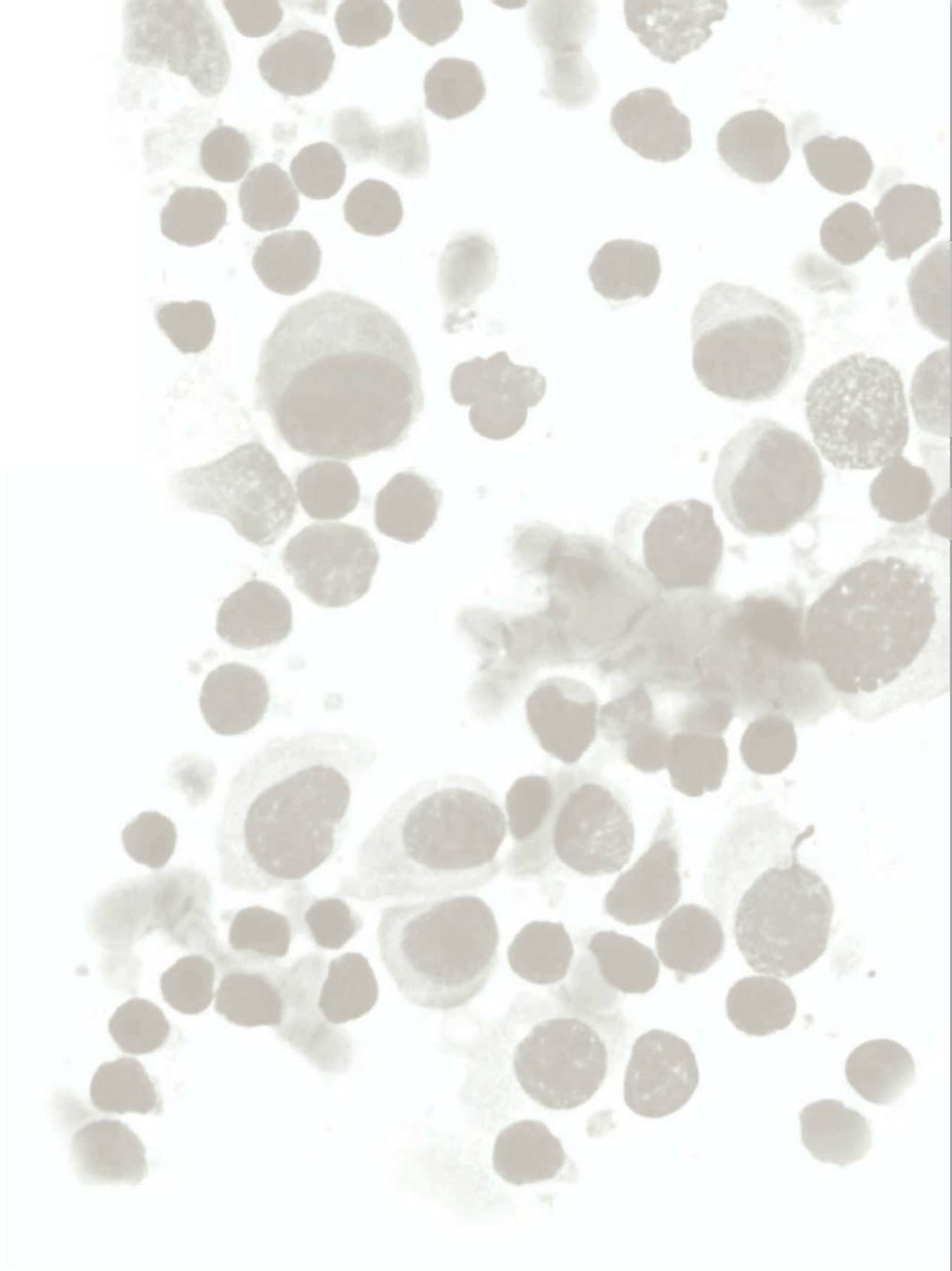
- Ciclofosfamida: 50 mg/m^2 VO, cada 48 horas.
- Vincristina: 0,5 mg/m^2 IV, 1 vez a la semana.
- Arabinósido de citosina: 100 mg/m^2/día, en goteo IV lento o SC, durante 4 días.
- Prednisona: 50 mg/m^2 VO, cada 24 horas, durante una semana; posteriormente, 20 mg/m^2 VO, cada 48 horas.

Protocolo CHOP:

- Ciclofosfamida: 200-300 mg/m^2 VO, en el día 10.
- Doxorrubicina: 30 mg/m^2 (o 1 mg/kg para perros < 10 kg) IV, en el día 1.
- Vincristina: 0,75 mg/m^2 IV, en los días 8 y 15.
- Prednisona: 40-50 mg/m^2 VO, cada 24 horas durante una semana; después 20-25 mg/m^2 VO, cada 48 horas los días 8 a 21.

Ideas clave sobre tumores gastrointestinales

- Deben incluirse en el diagnóstico diferencial ante síntomas gastrointestinales crónicos.
- También se deben tener en cuenta cuando existe anemia ferropénica.
- El diagnóstico laboratorial y por imagen es necesario.
- Si es posible se realizará una aspiración con aguja fina, ya que es útil en caso de carcinomas y linfomas. Este método es de escasa utilidad en los leiomiomas/sarcomas y tumores del epitelio gastrointestinal, ya que aunque el estudio de los aspirados con aguja fina ecoguiada puede ser diagnóstico, estos tumores no exfolian tan frecuentemente como lo hacen muchos carcinomas o linfomas, y a menudo se necesitan biopsias.
- Las neoplasias gastrointestinales (excepto el linfoma que se trata con quimioterapia) son enfermedades que requieren intervención quirúrgica.
- Hay que diagnosticarlos deprisa y extirparlos tan pronto como sea posible.



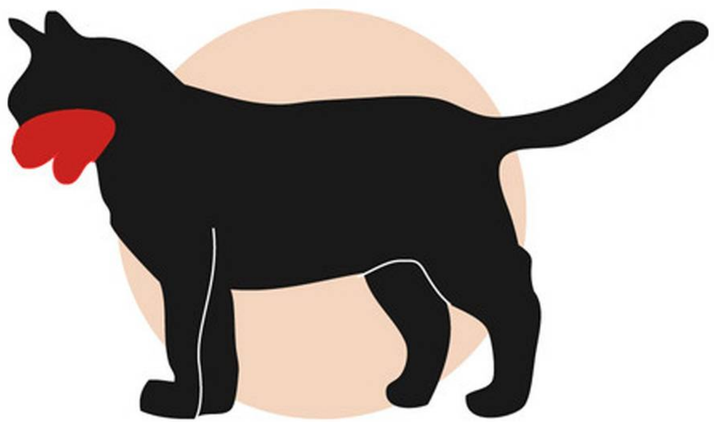
TUMORES EN LA ESPECIE FELINA

TUMORES EN LA ESPECIE FELINA

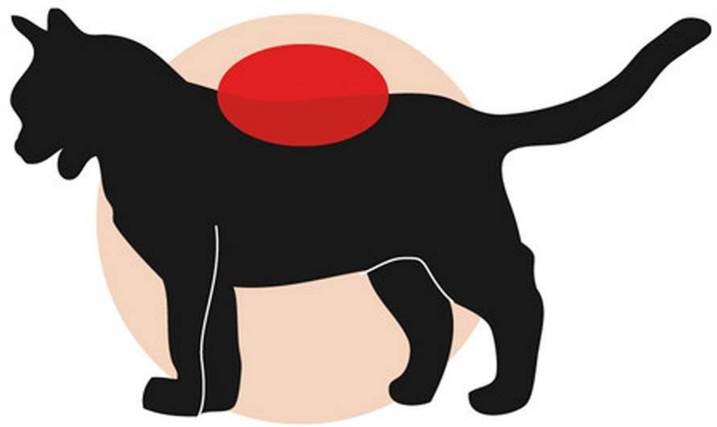
Debido a los requerimientos particulares respecto a manejo y tratamiento que requiere la especie felina y la diferente forma de presentación de algunos tumores respecto a la especie canina, se ofrece este capítulo recopilatorio de los tumores felinos más frecuentes.

Los tumores con más incidencia en la especie felina son, junto a sus localizaciones preferentes:

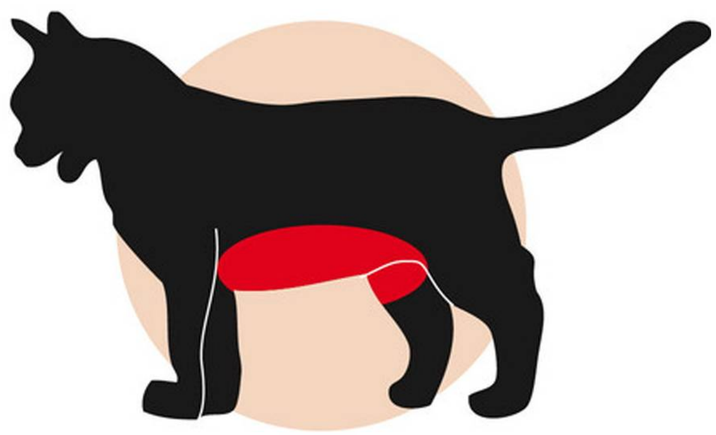
Carcinoma de células escamosas



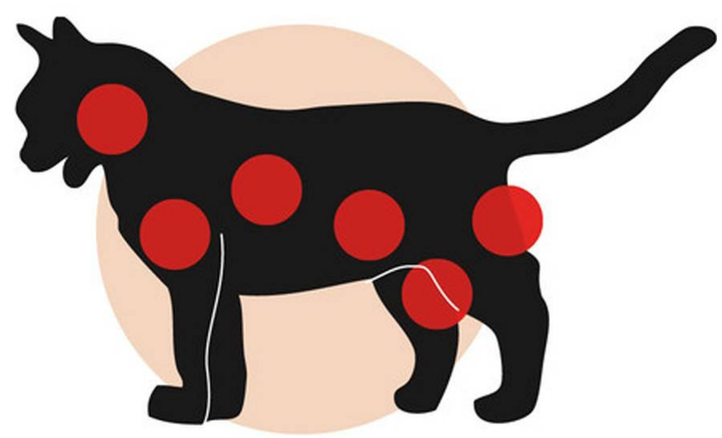
Fibrosarcoma



Tumores mamarios



Linfoma



El gato ha experimentado un crecimiento notable como animal de compañía en las últimas décadas. Por ejemplo en Estados Unidos es la mascota doméstica más común y las cifras alcanzan los 70 millones de gatos.

Al igual que se mencionaba en la especie canina, hay que tener en cuenta el vínculo propietario-mascota al plantear un tratamiento. Los propietarios cada vez son más conscientes de lo que supone el cáncer y su diagnóstico, tratamiento y posibilidades de curación.

Los tumores son comunes en los gatos, ya que se detectan de 156 a 470 casos por cada 100.000 gatos y se estiman de 100.000 a 330.000 gatos con tumores diagnosticados cada año en Estados Unidos. La mayoría de estos tumores son malignos.

A continuación se menciona su comportamiento dependiendo de dónde estén localizados.

Generalidades de las neoplasias felinas

- Localización: principalmente en la piel u orofaringe (fig. 120).
- Presentación: ulcerados (crónicos, malignos) (fig. 121).
- Crecimiento/infiltración: muy agresivos localmente (fig. 122).
- Potencial metastásico: bajo potencial de metástasis, pero hay excepciones, a veces afectan a las tonsilas y lengua.

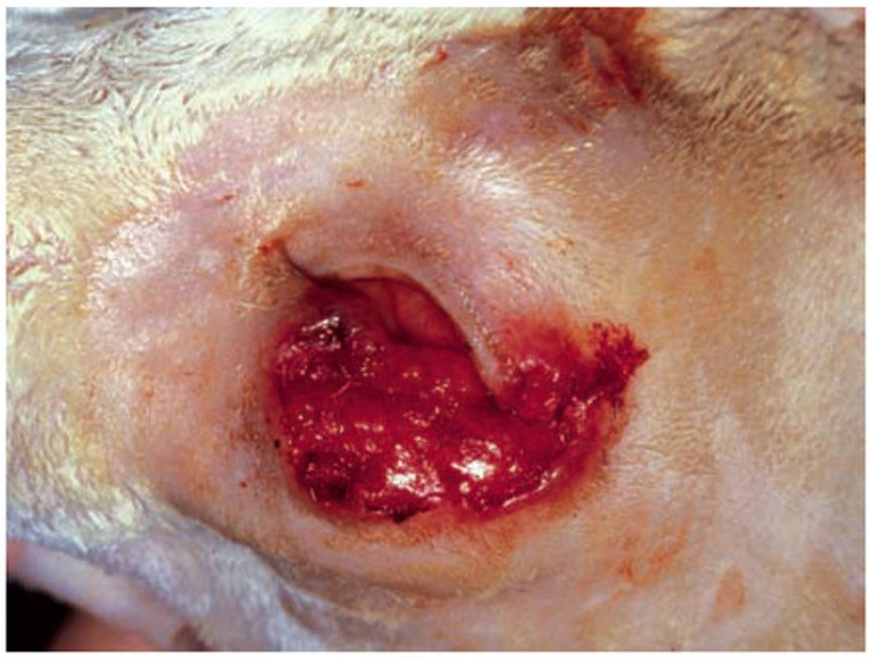


Figura 120. Carcinoma en la piel del párpado de un gato.



Figura 121. Carcinoma ulcerado.



Figura 122. Carcinoma perianal.



Figura 123. Zonas frecuentes de presentación de las neoplasias cutáneas felinas.

Neoplasias en la piel

Su localización más frecuente es en orejas, nariz y párpados (fig. 123) y su forma de presentación son úlceras crónicas que no cicatrizan.

Muchas veces aparecen precedidas por cambios preneoplásicos como pueden ser la dermatitis solar (fig. 124) o el carcinoma in situ (no ulcerado y temporalmente extirpable).

Respecto a los tratamientos disponibles contamos con varias opciones según la naturaleza y localización del tumor. La cirugía puede ser curativa en algunas ocasiones si es agresiva. La radioterapia se presenta como complemento a la cirugía o en masas imposibles de extraer completamente. Para este tipo de tumores localizados en la piel, la quimioterapia no es beneficiosa.



Figura 124. La dermatitis solar puede desencadenar carcinomas en gatos de capa blanca.

Características de los carcinomas de células escamosas en la orofaringe de los gatos

Localización	Apariencia y localización típicas	Comportamiento biológico	Tratamiento ideal
Encía	• Carnoso o ulcerado. • En la encía rostral.	Maligno, localmente invasivo.	• Extirpación quirúrgica amplia de la encía rostral ± radiaciones. • Los AINE a menudo son efectivos.
Tonsila	• Carnoso o ulcerado. • En una tonsila y raramente en las dos.	Maligno, con frecuencia se extiende a los nódulos linfáticos regionales.	• Ninguno. • La quimioterapia puede ayudar en parte. • Los AINE a menudo son efectivos.
Base de la lengua	• Ulcerado. • En el margen de la lengua.	Maligno, localmente invasivo.	• Ninguno. • Puede utilizarse radioterapia sobre la legua y/o quimioterapia de modo paliativo.

Neoplasias en la orofaringe

Los tumores de la cavidad oral son menos frecuentes en gatos que en perros y, normalmente, son carcinomas de células escamosas. Pueden aparecer en cualquier parte de la orofaringe (figs. 125 y 126).

A diferencia de los perros, los gatos también pueden presentar carcinomas de células escamosas sublinguales y granulomas eosinofílicos, que tienen características muy similares a los carcinomas pero con pronóstico mucho más favorable.

En las lesiones ulceradas y malolientes siempre debe realizarse una biopsia. Muchas masas de la cavidad oral presentan una superficie ulcerada y necrótica como consecuencia de la proliferación de la flora bacteriana normal que hay en la boca, lo que dificulta su interpretación. Algunas lesiones pueden afectar al hueso (fig. 127).

Los pacientes afectados se presentan con anorexia, disfagia y pérdida de peso y en algunos casos se puede detectar linfadenopatía.

La aspiración con aguja fina no es útil sobre el tumor primario, sin embargo sí está indicada la aspiración con aguja fina de los nódulos linfáticos regionales, aunque parezcan normales.

La mejor opción es realizar una biopsia por incisión. Para conseguir un buen diagnóstico son necesarias muestras de biopsias grandes y profundas, ya que es fundamental diferenciar las neoplasias malignas de los granulomas eosinofílicos.

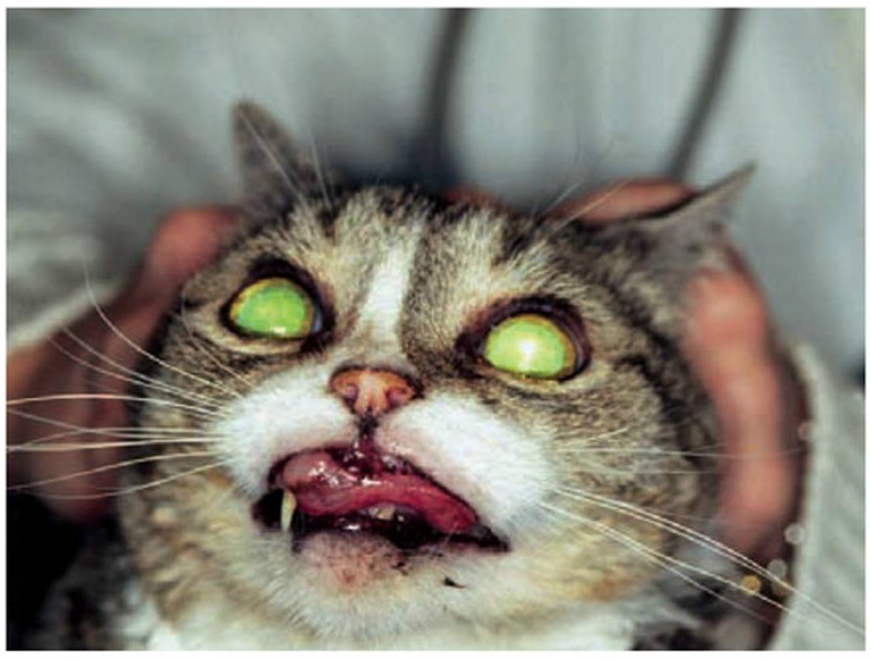


Figura 125. Fibrosarcoma oral.

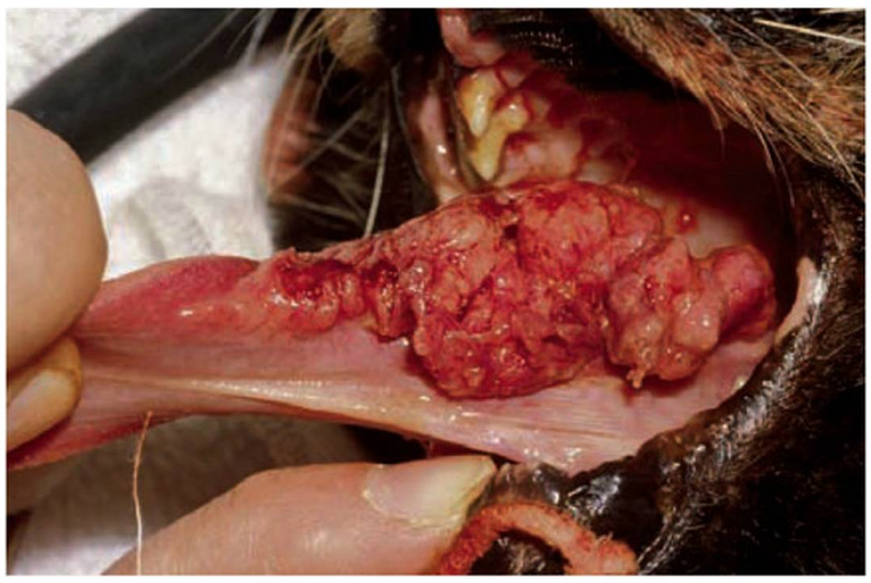


Figura 126. Carcinoma lingual.

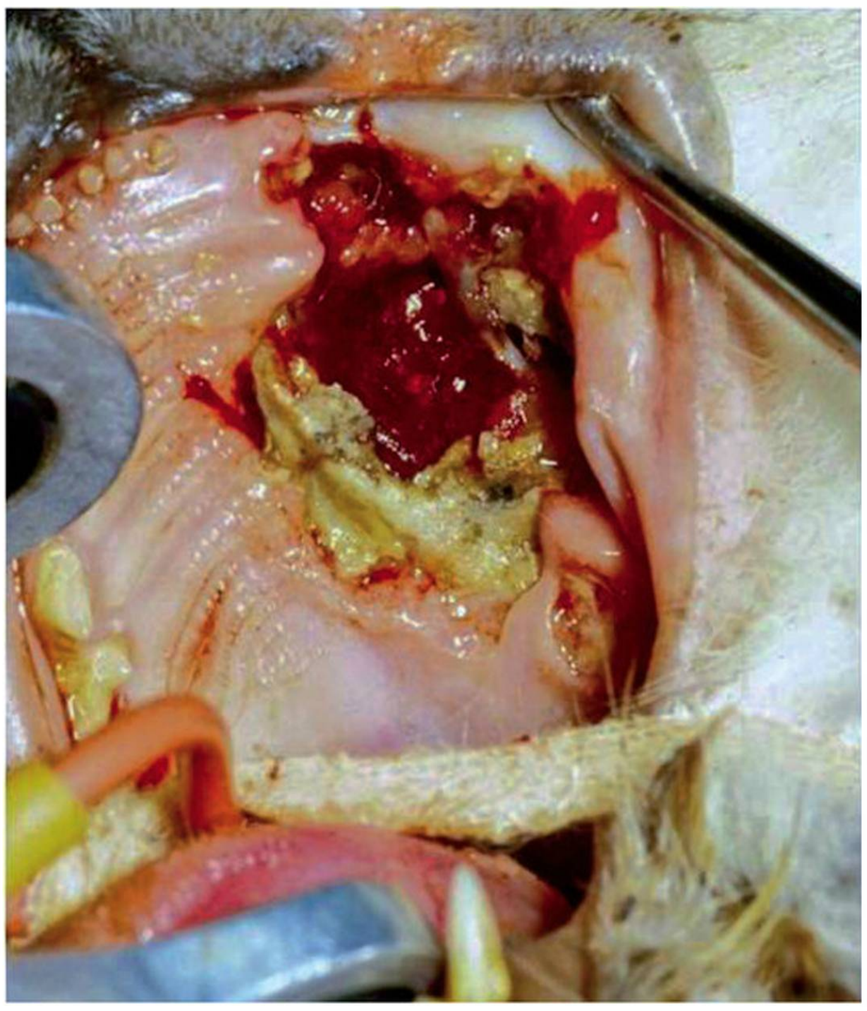


Figura 127. Carcinoma en el paladar.

Si existe la posibilidad de que se trate de un tumor maligno, deberían efectuarse radiografías torácicas para evaluar la presencia de metástasis (que aparecen en muy pocas ocasiones pero constituyen un signo de muy mal pronóstico) y también radiografías del maxilar o la mandíbula para confirmar si hay afectación ósea (figs. 128 y 129).

En este tipo de tumores se puede utilizar cirugía, radioterapia y/o quimioterapia según el caso.

Respecto a la cirugía, es el abordaje terapéutico ideal en neoplasias malignas de la cavidad oral con ausencia de metástasis clínicamente detectables. La técnica recomendada es una extirpación quirúrgica amplia de la masa y de los tejidos próximos que muchas veces implica mandibulectomía o maxilectomía. Los nódulos linfáticos aumentados de tamaño deben ser extirpados y estudiados anatomopatológicamente, incluso si la citología no revela la presencia de neoplasia (fig. 130).

La radioterapia o la quimioterapia pueden ser beneficiosas para aquellos gatos en los que se haya realizado una exéresis incompleta de un carcinoma de células escamosas que no afecte a la lengua o a las tonsilas.

Los protocolos quimioterápicos indicados serían:

- Carboplatino: 10 mg/kg IV, cada 3-4 semanas.
- Mitoxantrona: 4-6 mg/m^2 IV, cada 3 semanas + ciclofosfamida 200-300 mg/m^2 VO, cada tres semanas el día 10.
- Protocolo MBC (ciclos de 21 días):
  - Mitoxantrona: 4-6 mg/m^2 en goteo IV, durante 4-6 horas en el día 1.
  - Bleomicina: 10 UI/m^2 SC, los días 1-4, 8, 15 y 21.
  - Ciclofosfamida: 100-150 mg/m^2 IV, el día 15.

El carcinoma de células escamosas en la orofaringe tiene mal pronóstico (3-4 meses). En general, el pronóstico de los gatos con carcinoma de células escamosas de la lengua o las tonsilas es de reservado a malo.

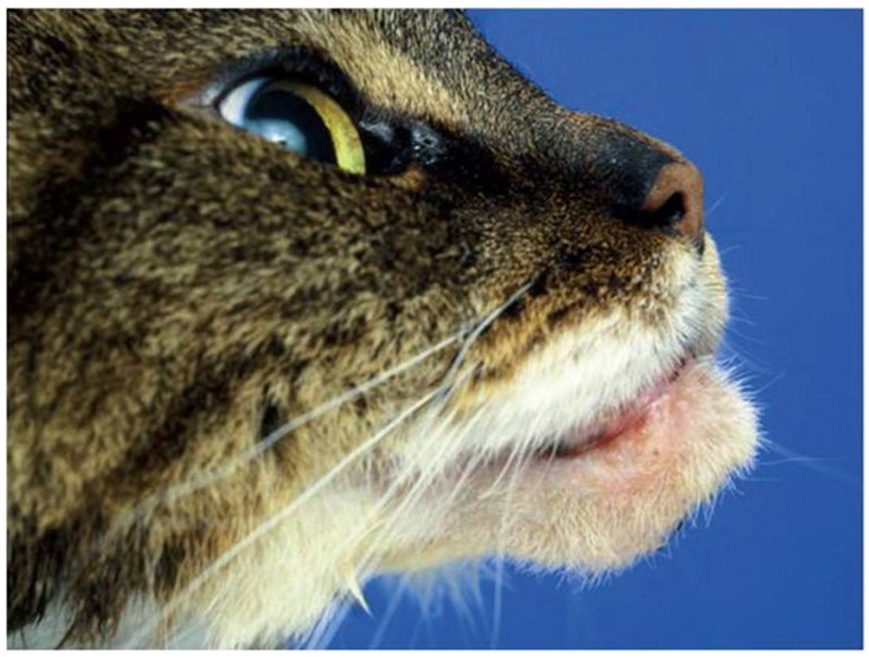


Figura 128. Paciente felino que presenta una masa en la mandíbula.



Figura 129. Radiografía del paciente de la figura anterior.

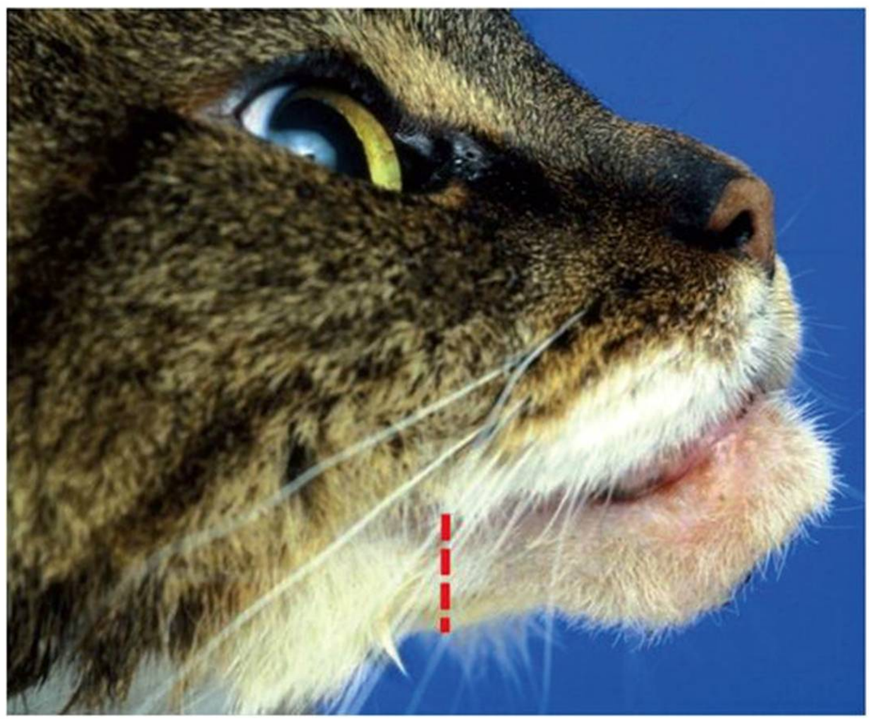
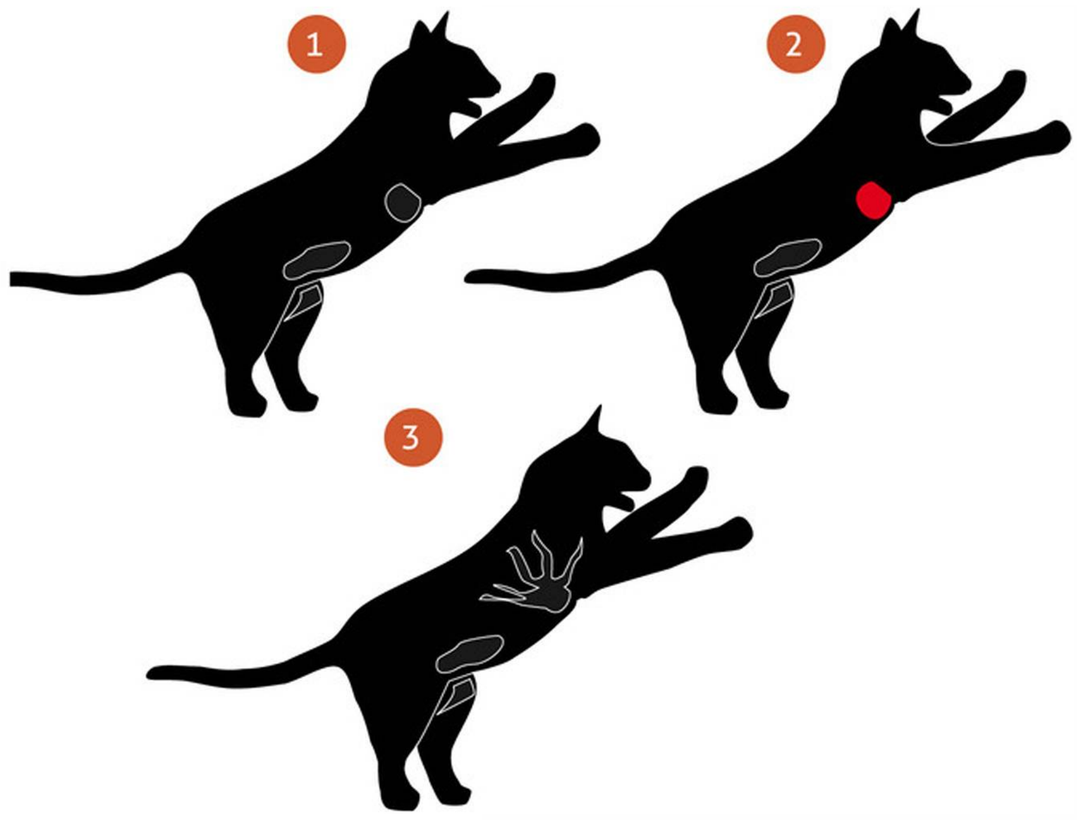


Figura 130. En el caso de este paciente se debería extirpar la zona afectada y los nódulos linfáticos drenantes.

Tumores mamarios

Los tumores mamarios felinos son muy comunes en hembras sin castrar, aunque también se dan en machos con muy baja frecuencia. Aparecen en el área mamaria o en piel, más frecuentemente en las glándulas craneales. La mayoría son malignos: carcinomas y adenocarcinomas, por ello son necesarios un diagnóstico y tratamiento tempranos.

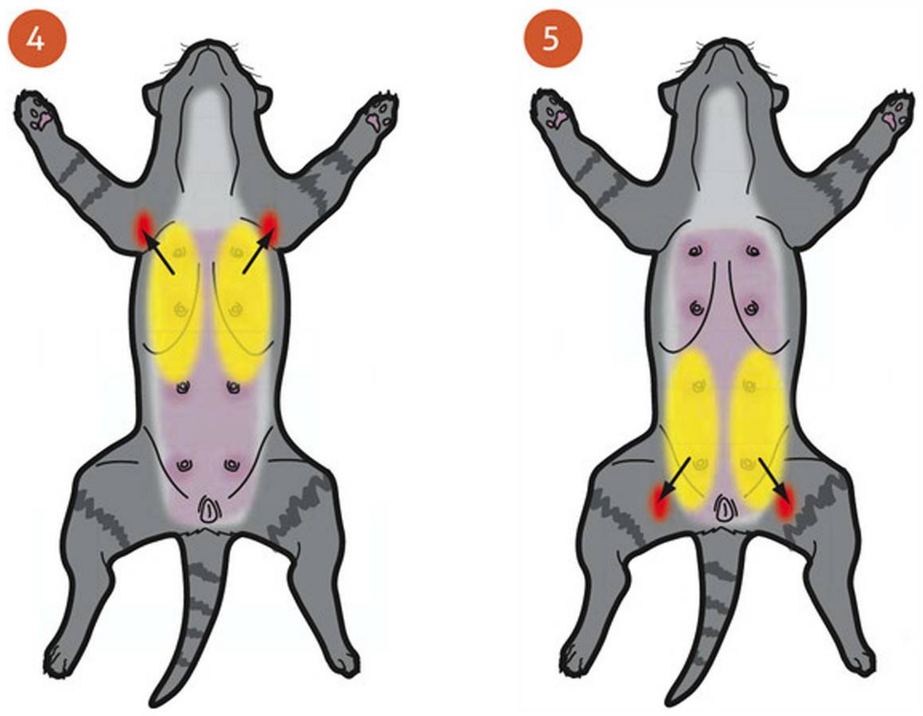


Su progresión clínica se caracteriza por:

- Rápido crecimiento (1).
- Ulceración (2).
- Infiltración (3).

Puede haber linfadenopatía según el drenaje de cada glándula mamaria:

- Las dos glándulas mamarias craneales en los nódulos linfáticos axilares (4).
- Las dos glándulas caudales en los nódulos linfáticos inguinales (5).



Cualquier masa en el área mamaria debería hacernos sospechar de carcinoma. Se debe realizar una aspiración con aguja fina aunque pueden aparecer falsos negativos y falsos positivos.

Las biopsias (por incisión o escisión) sí aportan más información sobre el tumor presente (fig. 131).

La cirugía proporciona un buen pronóstico si el tumor es menor de 3 cm y no hay metástasis.

La quimioterapia está indicada para tumores no extirpables o cuando la metástasis está diseminada. Los fármacos de elección son:

- Carboplatino.
- Combinaciones de doxorrubicina o mitoxantrona.

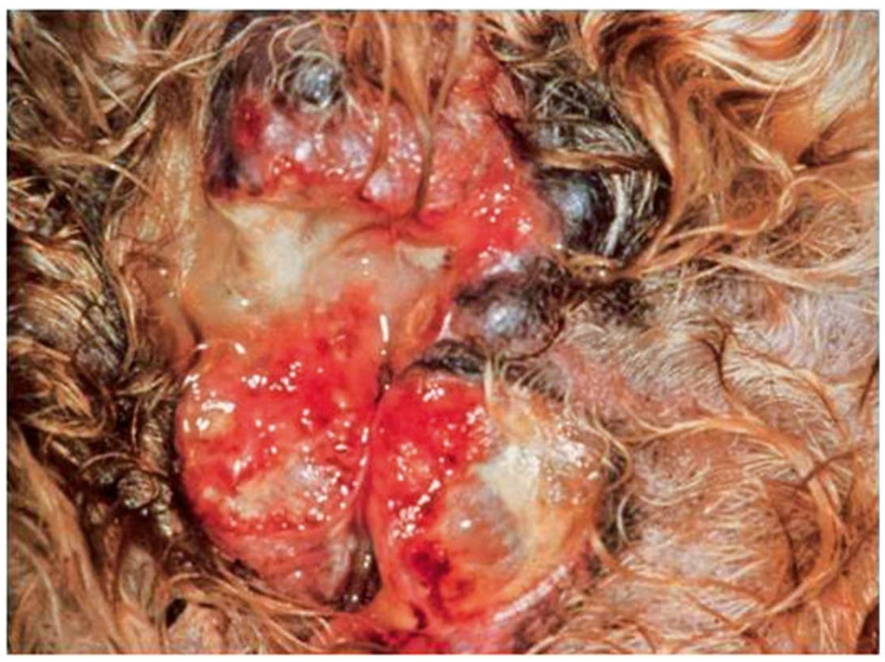


Figura 131. Carcinoma mamario felino.

5 CASOS CLÍNICOS

Caso 1 Tini

Historia clínica

Tini es una perrita Chihuahua de 10 años, no castrada y de tres kilos de peso.

Sigue un correcto protocolo de vacunación y de desparasitación interna y externa. Cada tres meses se le administra praziquantel y fenbendazol y lleva collar antiparasitario.

Los propietarios de Tini acuden a la consulta porque desde el día anterior no quiere comer nada. Con la anamnesis se corrobora que la perra realmente no come ni pienso ni comida extra o premios que le puedan ofrecer los dueños, situación que les preocupa considerablemente. Además, permanece mucho tiempo tumbada y no quiere andar ni moverse salvo para orinar y defecar en la calle. Por otro lado, los propietarios no han observado vómitos ni diarreas, y tampoco toses, estornudos o secreción nasal.



Paciente: Tini
Nº de ficha: 0042054
Raza: Chihuahua
Edad: 10 años
Sexo: Hembra
Peso: 3 kg
Motivo de la consulta: Anorexia e intolerancia al ejercicio

Exploración

Tras explorar a la paciente se observa:

- Su aspecto general es de delgadez. Se visualizan las costillas, la columna vertebral y los huesos pélvicos y presenta muy poca grasa abdominal. Se determina una condición corporal de 2 sobre 5.
- La temperatura rectal es de 38,5 °C.
- Manifiesta dolor leve a la palpación abdominal.
- Las mucosas están ligeramente pálidas, pero el tiempo de retorno capilar es normal.
- Después de realizar la prueba del pliegue cutáneo se concluye que el grado de hidratación es el adecuado.
- La auscultación pulmonar y cardiaca es normal, salvo una leve taquicardia.
- El pulso femoral está dentro de la normalidad.
- Por el momento no se aprecian más alteraciones en la paciente.

Una vez concluido el examen físico ¿qué pruebas solicitaría para orientar el diagnóstico?

Evaluación adicional

En este caso se realiza en primer lugar unos análisis sanguíneos: hematología y bioquímica:

- Los parámetros del análisis bioquímico se encuentran dentro del rango de la normalidad, salvo el nitrógeno ureico en sangre que está levemente elevado.
- Los parámetros del análisis hematológico son los siguientes:

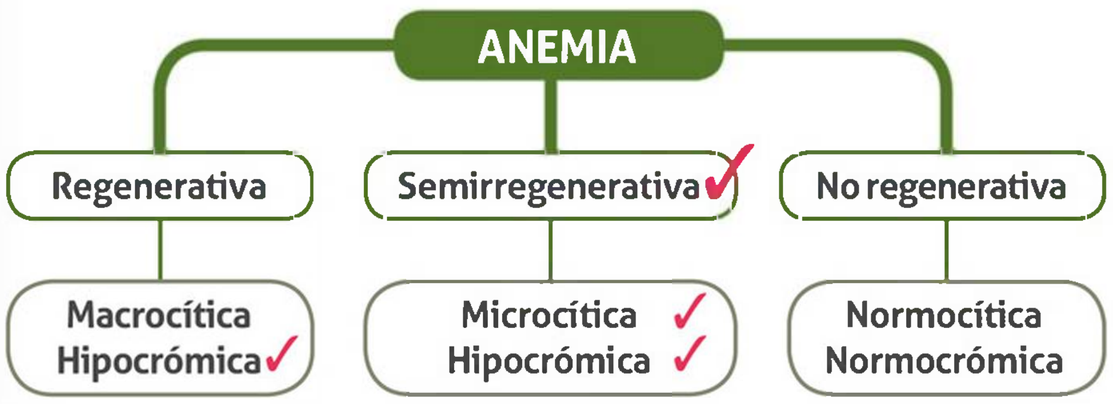
Serie roja		
Hto. (%)	38-53	18
Hb (g/dl)	14,2-19,2	5
VCM (fl)	65-80	38
CHCM (g/dl)	32-36	28,1
Reticulocitos (%)	< 1,5	12

Serie blanca		
Glóbulos blancos (x µl)	5.500-19.500	21.500
Segmentados (x µl)	2.600-12.800	19.100
Linfocitos (x µl)	400-6.800	1.700
Monocitos (x µl)	150-1.700	500
Plaquetas (1000/dl)	175-600	921

¿Cómo calificaría este hemograma?

- Un valor hematocrito del 18% indica que la paciente sufre una anemia moderada.
- La CHCM es de 28,1 g/dl, por lo que la anemia es hipocrómica.
- Un VCM de 38 indica que es una anemia microcítica.
- Un porcentaje de reticulocitos del 12% pone de manifiesto una regeneración sanguínea.
- Tini tiene una trombocitosis importante.

En el siguiente esquema a continuación se hace un recordatorio sobre la clasificación de las anemias:



Según este esquema, la anemia que presenta la paciente es semirregenerativa, cuya causa principal es la deficiencia de hierro. En la especie canina, la causa más común de anemia ferropénica es la hemorragia gastrointestinal crónica.

Conviene recordar los cuatro signos típicos de las alteraciones hematológicas que presentan los perros con anemia por deficiencia de hierro:

- Microcitosis
- Hipocromasia
- Regeneración leve
- Trombocitosis

Las anemias por deficiencia de hierro suelen estar causadas por pérdidas crónicas de sangre. En este caso se descarta la infestación por pulgas o garrapatas, ya que la perra no ha estado en contacto masivo o directo con ectoparásitos últimamente, y cumple con el protocolo de desparasitación externa marcado por su veterinario.

Otras pruebas complementarias

Después de plantear unas primeras pruebas diagnósticas, se decide realizar adicionalmente otras para poder alcanzar el diagnóstico definitivo del proceso.

- **Hemocultivo**: con resultado positivo, aunque la perra no ha presentado fiebre hasta el momento.
- **Ecografía abdominal**: esta prueba se plantea para buscar posibles hemorragias internas. Se detecta una masa gástrica y una zona del páncreas con una ecotextura diferente. En el resto del abdomen no se aprecian otras alteraciones ni líquido libre.
- **Endoscopia**: con esta prueba se pretende evaluar la masa gástrica detectada por ecografía. Durante la endoscopia se visualiza la masa de aproximadamente 1,5 cm de diámetro y que protruye desde la mucosa gástrica (fig. 1). También se observa que existe una hemorragia activa (fig. 2).
- **Se realiza una citología** y una biopsia **de la masa gástrica:** la citología no es diagnóstica; la histopatología revela gastropatía **hipertrófica.** Una de las causas más comunes de gastropatía hipertrófica es el gastrinoma.
- **Medición de los niveles de la hormona gastrina**: 262 ng/ml (rango normal 65-190 ng/ml).



Figura 1. Masa gástrica que protuye desde la musosa digestiva.

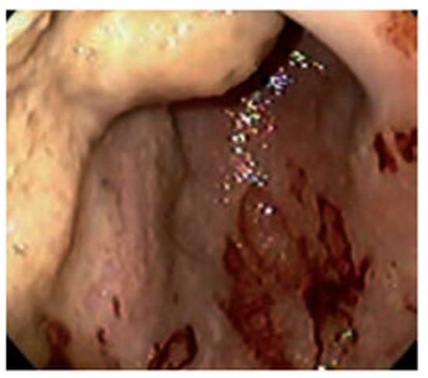


Figura 2. Hemorragia activa en la mucosa gástrica.

¿Por qué presenta esta perra una gastropatía hipertrófica? ¿Se puede alcanzar un diagnóstico definitivo con estos datos?

Los niveles elevados de la hormona gastrina junto a los signos observados ayudan a centrar el diagnóstico. Es muy probable que la gastropatía hipertrófica de esta paciente sea secundaria a un gastrinoma, habitualmente localizado en el páncreas (síndrome Zollinger Ellison), al que a su vez se asocia la anemia ferropénica.

Recuerdo teórico

Los tumores secretores de gastrina (gastrinomas) son tumores malignos y funcionales, habitualmente localizados en el páncreas. Estos tumores pueden aparecer en la especie canina, pero raramente lo hacen en la especia felina. Los gastrinomas secretan cantidades excesivas de la hormona gastrina, lo que puede provocar úlceras pépticas o gastropatía hipertrófica. Este tipo de tumor puede metastatizar; las localizaciones más frecuentes incluyen el hígado, los nódulos linfáticos regionales, el bazo y el mesenterio. Este tipo de neoplasia se presenta con más frecuencia en animales mayores.

Signos clínicos

Los signos clínicos más relevantes incluyen vómitos crónicos, pérdida de peso, anorexia. diarrea y la mayoría de los perros tienen anemia ferropénica. Estos signos son consecuencia de la secreción del ácido clorhídrico gástrico en respuesta al exceso de hormona gastrina liberado por el tumor.

Manejo terapéutico

El tratamiento debe orientarse a la escisión quirúrgica del tumor (si es posible) y al control de la hipersecreción del ácido clorhídrico gástrico.

Es muy aconsejable realizar la resección quirúrgica del tumor, aunque en muchas ocasiones es frecuente que éste metastatice a hígado, nódulos linfáticos regionales y mesenterio. De todos modos, incluso si existe metástasis, la extirpación del tumor aumenta las probabilidades de éxito del tratamiento médico posterior. La mayoría de los gastrinomas de páncreas son muy difíciles de identificar por imágenes, y habitualmente no se pueden localizar, incluso durante una laparotomía exploratoria.

Para prevenir las úlceras del tracto gastrointestinal se debe reducir la hiperacidez gástrica, lo que se consigue con la administración de antagonistas de los receptores H2 (ranitidina, famotidina), de inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) o de protectores del tracto gastrointestinal (sucralfato). Incluso podría requerirse la resección quirúrgica de la úlcera, especialmente si ésta ha perforado el intestino o el estómago.

Pronóstico

El pronóstico de los gastrinomas a largo plazo es de reservado a malo. Sin embargo, el pronóstico a corto plazo ha mejorado debido al uso de nuevos fármacos que reducen la hiperacidez gástrica (ranitidina, famotidina) y a los protectores y promotores de la curación de las úlceras (sucralfato, misoprostol).

El tiempo de supervivencia descrito para perros y gatos tratados quirúrgicamente, médicamente, o con ambos tratamientos a la vez, oscila entre una semana y 18 meses con una media de 4,8 meses.

Desgraciadamente, en el 76 % de los perros y gatos ya presentan metástasis cuando se diagnostica gastrinoma, lo que evidentemente empeora el pronóstico del paciente.

Tini fue reevaluada 3 meses más tarde y había mejorado clínica y hematológicamente. Después perdimos contacto con los propietarios.

Caso 2 África

Historia clínica

África es un perro de raza Greyhound de 7 años y 32 kg de peso. Se presenta con una cojera sin apoyo de la extremidad posterior izquierda desde el día anterior a la consulta. Los propietarios informan de que el cuadro se manifestó de forma hiperaguda cuando estaba paseando.



Paciente: África
Nº de ficha: 00345156
Raza: Greyhound (Galgo Americano)
Edad: 7 años
Sexo: Macho (castrado)
Peso: 32 kg
Motivo de la consulta: Cojera de la extremidad posterior izquierda

Exploración

Durante la exploración se aprecia tumefacción y hemorragia a la altura de la tibia de la extremidad izquierda, consecuencia de una fractura palpable. También se observa que el tarso derecho presenta cierta deformación y disminución del rango de movimiento. El animal muestra un marcado dolor a la palpación de ambas extremidades del tercio posterior.

Pruebas complementarias

Se realizan radiografías de las extremidades posteriores. Las radiografías de la extremidad izquierda muestran una fractura en espiral de tibia y peroné (figs. 1 y 2) y en la extremidad derecha se detecta una fractura antigua (semisoldada) en el hueso tarsal central derecho con semiluxación del hueso calcáneo (figs. 3 y 4). Esta lesión que presenta la extremidad posterior derecha es muy común en perros de carrera de raza Greyhound, ya que corren en sentido contrario a las agujas del reloj y el hueso tarsal sufre traumatismos repetidos.

En conclusión, la extremidad posterior izquierda presenta una fractura patológica y la posterior derecha una lesión antigua.



Figuras 1 y 2. Radiografías de la extremidad posterior izquierda.

Figuras 3 y 4. Radiografías de la extremidad posterior derecha.

Reflexione un momento antes de continuar, ¿cuál es la causa más común de fracturas patológicas en los perros?

Manejo terapéutico

Después de hablarlo con los dueños, se opta por operar la fractura y tomar una biopsia de la lesión antigua, ya que produce dolor. Tras la intervención se realizan radiografías de control, que también servirán de referencia para las futuras revisiones del paciente (figs. 5 y 6).

Aunque existe cierta sospecha de neoplasia, en relación al origen de la fractura de la tibia, por el momento no se plantea la amputación de la extremidad posterior izquierda, ya que África también presenta problemas serios con el tarso derecho.

Durante la cirugía se toman muestras para realizar las consiguientes pruebas citológicas e histopatológicas. Inicialmente la citología no da un resultado concluyente. Más tarde, durante el periodo posoperatorio, llega el resultado histopatológico que identifica un hemangiosarcoma moderadamente diferenciado. Por lo tanto, se plantea el tratamiento quimioterápico VAC descrito para los hemangiosarcomas, fig. 62 cap. 4:

- Doxorrubicina: 30 mg/m^2 IV, o 1 mg/kg si el peso vivo es menor de 10 kg, en el día 1 del ciclo.
- Vincristina: 0,75 mg/m^2 IV en los días 8 y 15.
- Ciclofosfamida: 200-300 mg/m^2 VO en el día 10.
- Trimetroprim-sulfametoxazol: 13-15 mg/kg VO cada 12 horas (no administrar este antibiótico en perros de raza Doberman).

Tras finalizar el tratamiento quimioterápico se opera de nuevo a África, en este caso para reparar la lesión del tarso derecho (figs. 7 y 8). La cirugía da los resultados esperados y la paciente recupera perfectamente la función del miembro posterior derecho (fig. 9).





Figuras 5 y 6. Radiografías de control de la extremidad posterior izquierda tras la cirugía.





Figuras 7 y 8. Radiografías de control de la extremidad posterior derecha tras la cirugía.



Figura 9. África se recupera muy bien tras la intervención.

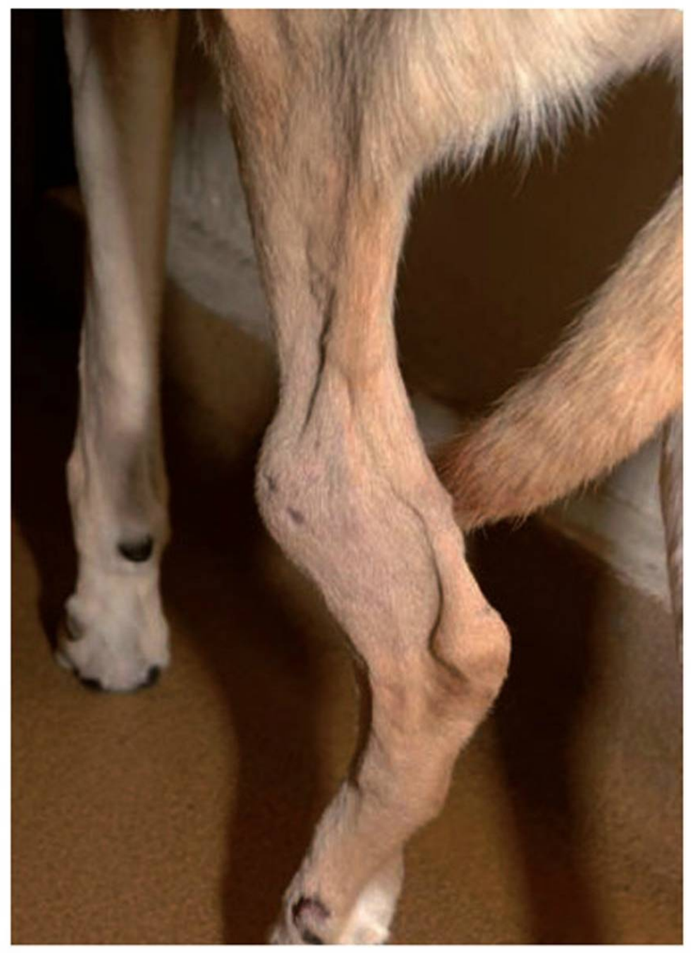


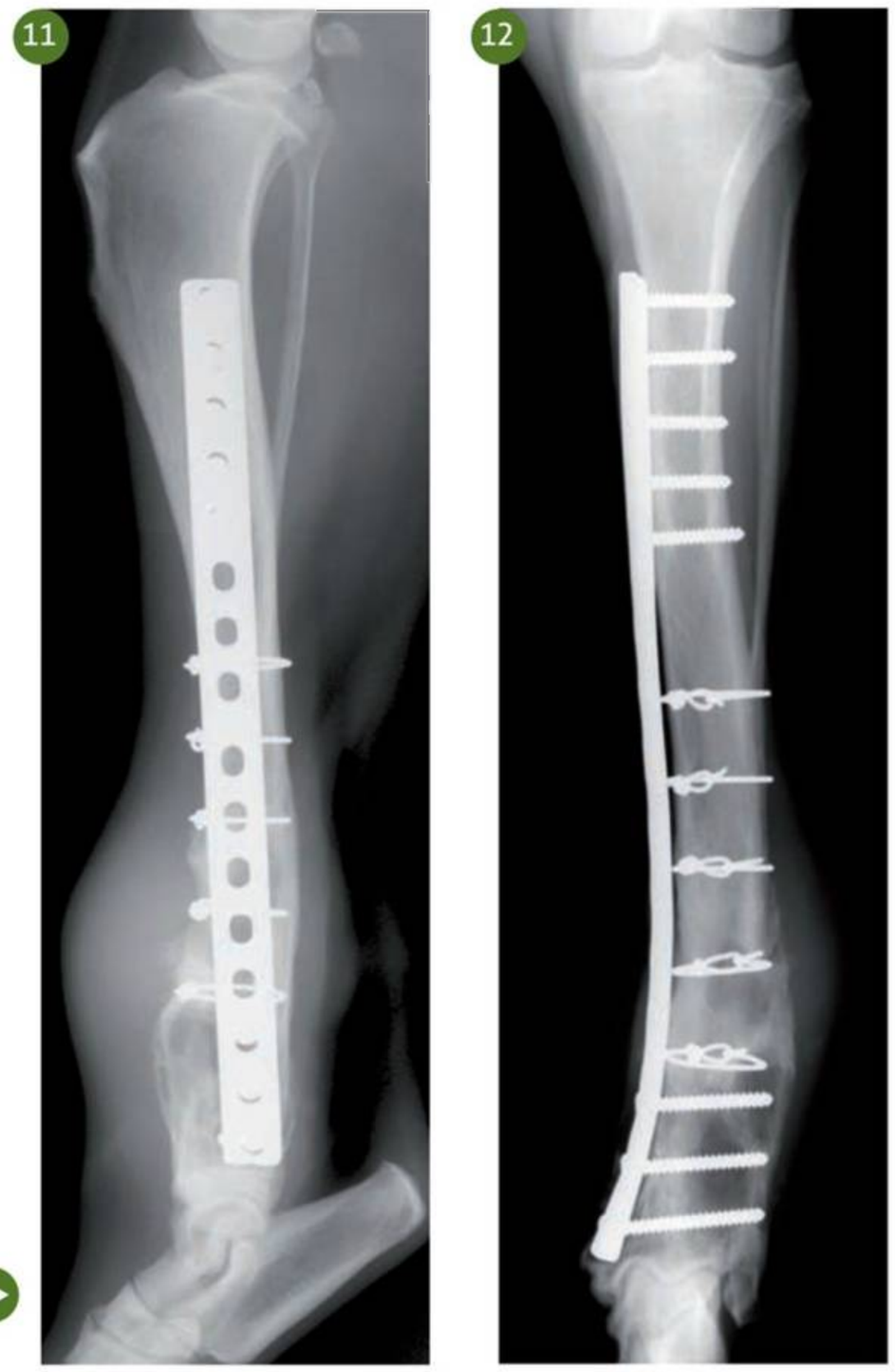
Figura 10. Aspecto de la extremidad posterior izquierda en la visita de revisión.

Evolución del caso

Durante las revisiones posteriores se comprueba que la evolución es satisfactoria y África disfruta de una buena la calidad de vida.

En una revisión a los 455 días del proceso inicial se detecta un nódulo en la extremidad posterior izquierda, la pata que inicialmente presentaba la fractura de la tibia (fig. 10). Se realizan radiografías de la extremidad (fig. 11 y 12) y una punción con aguja fina del abultamiento detectado. Los hallazgos citológicos permiten emitir el diagnóstico de osteosarcoma. Adicionalmente se realizan radiografías de tórax, pero en éstas no se detecta ninguna anomalía.

¿Qué tratamiento se plantearía ahora?



Figuras 11 y 12. Radiografías de la extremidad posterior izquierda durante la consulta de revisión.



Figura 13. África después de la amputación.

Se decide amputar lo antes posible el miembro afectado para evitar la diseminación de la neoplasia (fig. 13). En los osteosarcomas una actuación temprana aumenta notablemente la supervivencia del paciente (fig. 14).

El diagnóstico histopatológico en esta ocasión es de osteosarcoma osteoblástico, a diferencia del diagnóstico inicial que fue hemangiosarcoma. En una visión retrospectiva del caso, al realizar una prueba de inmunohistoquímica para factor de von Willebrand (FVW) de la primera muestra obtenida, se confirma que la neoplasia es un hemangiosarcoma. El segundo tumor (osteosarcoma), en cambio, es negativo a FVW. Lo más probable es que el osteosarcoma sea secundario a los materiales de osteosíntesis emplados en la primera cirugía.



Figura 15. África disfruta de una buena calidad de vida.

A pesar de que los propietarios eligieron no administrar quimioterapia posoperatoria tras esta segunda intervención, África vivió casi 40 meses desde la primera cirugía y con excelente calidad de vida. El caso de África ha requerido una gran colaboración por parte de propietarios y veterinarios, y se tomaron decisiones acertadas en muchos momentos decisivos de la evolución, pero el tratamiento también podría haberse conducido de diferentes maneras (fig. 15).

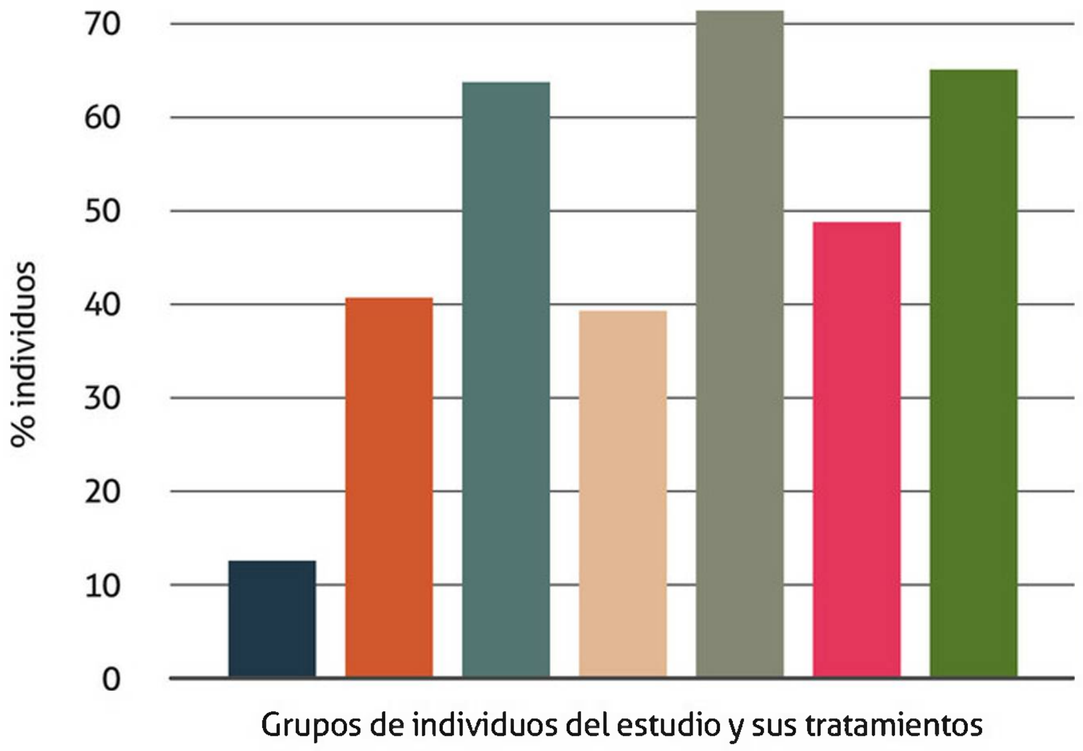


Figura 14. Gráfica resultado de un estudio comparativo que muestra el porcentaje de perros con osteosarcoma con más de un año de supervivencia según los grupos de estudio y los distintos tratamientos.

Caso 3 Brenda

Historia clínica

Brenda es una perra de 7 años de raza Cocker Americano. Le han diagnosticado un linfoma mediastínico en otro centro veterinario y nos han remitido el caso para discutir el tratamiento de quimioterapia. Actualmente, desde el diagnóstico de la semana pasada, está siendo medicada con 5 mg de prednisona cada 24 horas.



Paciente: Brenda
Nº de ficha: 0042077
Raza: Cocker Americano
Edad: 7 años
Sexo: Hembra
Peso: 15 kg
Motivo de la consulta: Caso remitido para discutir quimioterapia

Exploración

La perra se encuentra tranquila pero alerta. Lo más llamativo es que presenta taquipnea.

A la auscultación se escuchan los sonidos cardiacos amortiguados y se detecta un edema facial y en la zona ventral del cuello (fig. 1).



Figura 1. Obsérvese el edema facial de Brenda.

Pruebas complementarias

Diagnóstico por imagen

Se realiza una radiografía torácica para examinar con mayor profundidad la causa del edema. La radiografía evidencia una masa mediastínica anterior y un derrame pleural. El examen se completa con una exploración abdominal mediante ecografía, que revela múltiples nódulos en el hígado (fig. 2).

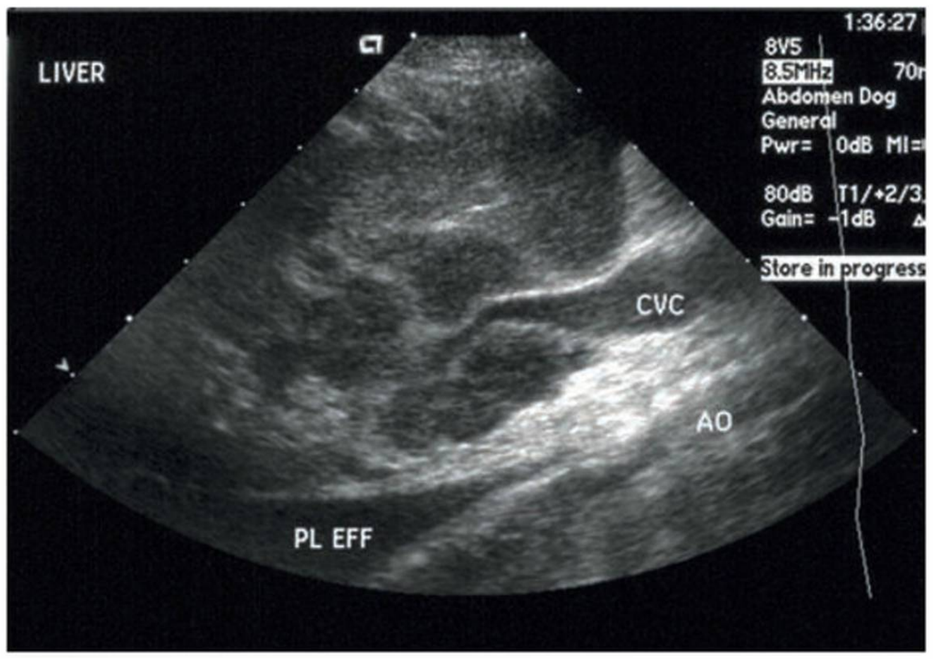


Figura 2. Ecografía hepática de Brenda.

CVC: Vena cava caudal.
AO: Aorta.
PL EFF: Derrame pleural.

Recuerdo teórico

El edema de cabeza y cuello es un signo común en perros con masas mediastínicas anteriores debido al síndrome de vena cava anterior.

Las neoplasias localizadas en la cavidad torácica dan lugar a diversos tipos de derrame (trasudados modificados, exudados y derrames quilosos o hemorrágicos). En algunos casos, las células neoplásicas se exfolian y pasan del tumor al derrame, por lo que se puede hacer una citología del líquido para obtener un diagnóstico presuntivo precoz de la neoplasia. Esta práctica es frecuente para diagnosticar pacientes con linfoma mediastínico.

Citología

Una vez localizada la masa mediastínica anterior se realiza una punción ecoguiada. El resultado del estudio citológico de dicha muestra revela que se trata de un linfoma. (fig. 3).

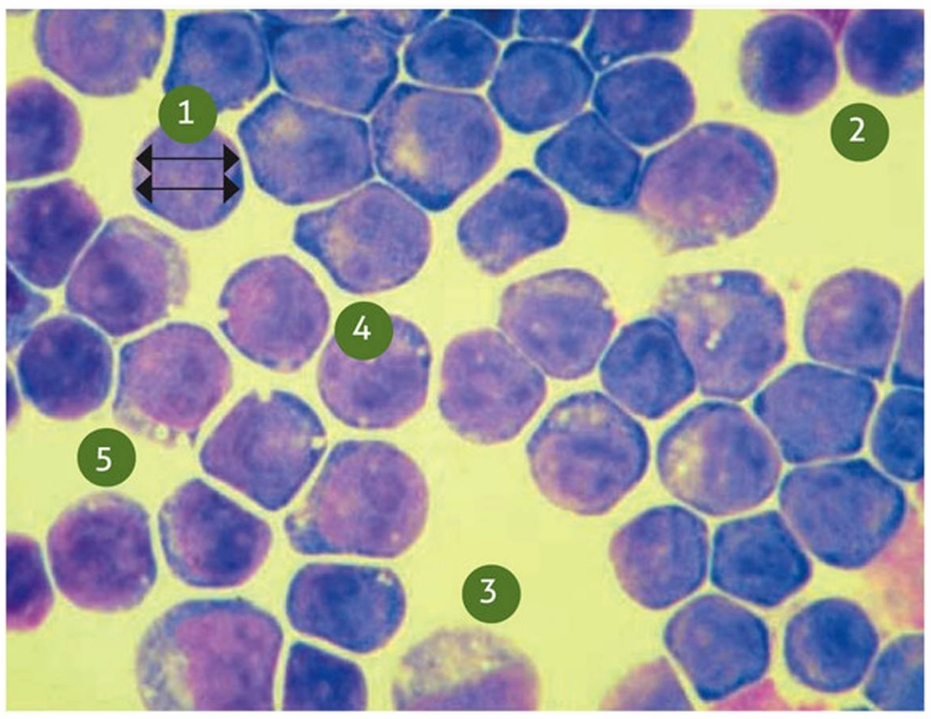


Figura 3. Citología del linfoma mediastínico de la paciente.

1. Cociente núcleo:citoplasma bajo
2. Citoplasma azul oscuro
3. Patrón de cromatina gruesa
4. Nucléolos
5. En ocasiones las células pueden estar vacuolizadas

Recuerdo teórico

La **ecografía torácica** también puede ser útil en el diagnóstico tumoral:

- Ayuda a alcanzar un diagnóstico presuntivo del tipo tumoral. Conviene tener en cuenta que los linfomas y los timomas suelen ser las masas mediastínicas anteriores más frecuentes.
  - En el linfoma, la falta de estroma de soporte de la masa neoplásica ofrece una densidad entre hipoecogénica y anecogénica, por eso en ocasiones la imagen puede confundirse con un quiste difuso.
  - La mayoría de los timomas presentan una ecogenicidad mixta, con áreas discretas entre hipoecogénicas y anecogénicas, que se corresponden con quistes verdaderos.
- Aporta información sobre la posibilidad de resección de la masa tumoral.
- Facilita la obtención de muestras para la evaluación citológica.

Desde **el punto de vista citológico,** los linfomas mediastínicos (linfoma de células grandes) están compuestos por una población monomórfica de células linfoides que son fundamentalmente inmaduras. Por el contrario, los linfomas pequeños e intermedios pueden ser difíciles de reconocer por métodos citológicos porque la población neoplásica puede parecerse a linfocitos normales.

Manejo terapéutico

El primer paso del tratamiento consiste en estabilizar a la paciente y facilitar su respiración mediante el drenaje de fluido quiloso por toracocentesis, en este caso se extraen 370 ml. El derrame quiloso (quilotórax) se debe a la fuga de líquido del conducto torácico, por el que fluye la linfa rica en lípidos del organismo. El quilo es de color blanquecino lechoso y turbio debido, en gran parte, a los quilomicrones que transportan las grasas desde el intestino. A veces, el líquido aparece teñido de sangre, aunque este hallazgo puede ser un artefacto inducido por la toracocentesis previa. También se puede obtener un líquido transparente e incoloro, sobre todo en el caso de animales anoréxicos, aunque no es lo habitual.

Una vez normalizada la respiración se inicia el protocolo quimioterápico COAP:

- Ciclofosfamida: 50 mg/m^2 VO cada 48 horas.
- Vincristina: 0,5 mg/m^2 IV una vez a la semana.
- Arabinósido de citosina: 100 mg/m^2 diarios en infusión IV lenta o SC durante 4 días.
- Prednisona: 50 mg/m^2 VO cada 24 horas durante una semana; posteriormente 20 mg/m^2 VO cada 48 horas.

Evolución del caso

día 1 Se administra la primera sesión del protocolo quimioterápico COAP, como fase de inducción del tratamiento.

d 7 Se administra la segunda dosis de vincristina (0,5 mg/m^2 IV) y se vuelve a drenar 450 ml de fluido que se ha acumulado de nuevo.

d 9 La paciente continúa con taquipnea, con el derrame pleural y no se observan cambios en los nódulos hepáticos. Se decide añadir L-asparaginasa (5.000 UI, IM) como fase de intensificación y se logra controlar la taquipnea. Se recomienda que si al final de la fase de inducción el paciente no se encuentra en estado de remisión completa, se inicie una fase de intensificación con L-asparaginasa antes de comenzar la fase de mantenimiento.

d 23 Los propietarios siguen correctamente todas las pautas indicadas para su tratamiento en casa. La revisión ecográfica revela que la enfermedad se ha estabilizado; sin embargo, el derrame pleural continúa presente. Por tanto, se interrumpe la administración de ciclofosfamida y se decide intensificar el tratamiento con doxorrubicina (30 mg/m^2, IV), para posteriormente mantener con prednisona.

d 30 Brenda se encuentra deprimida y anoréxica desde la última visita. En la exploración se detecta que su temperatura es de 39 °C y presenta un ligero edema cervical ventral. Se le realiza un análisis sanguíneo completo y los resultados son los siguientes:

- Hematocrito: 25%.
- Neutrófilos: 100/µl.
- Plaquetas: 85.000/µl.

En las dos horas que Brenda está en nuestro centro su temperatura sube a 40,2 °C y está más deprimida por momentos. Al parecer, una infección sistémica está complicando el proceso.

Se opta por hospitalizar a Brenda. Se le coloca un catéter intravenoso periférico, a través del cual se administra la fluidoterapia (Plasmalyte: 40 ml/h), así como famotidina (0,5 mg/kg IV cada 24 horas) y antibióticos (enrofloxacina a dosis de 5 mg/kg IV cada 12 horas y ampicilina a dosis de 22 mg/kg IV cada 8 horas).

Reflexione cómo actuaría llegados a este punto

¿Enviaría a casa a Brenda con antibióticos de amplio espectro y planificaría nuevas revisiones?

¿Tomaría muestras de sangre para realizar un antibiograma y esperaría a los resultados?

¿Hospitalizaría a Brenda para administrarle antibióticos de amplio espectro?

¿Le administraría a la paciente antipiréticos exclusivamente y controlaría la evolución?

d 31 La temperatura ha bajado de 39,2 °C y en los análisis el recuento de neutrófilos ha ascendido hasta 2.300 µl. Con estas premisas se decide administrar vincristina a dosis de 0,5 mg/m^2 IV y se continúa con la fase de mantenimiento del protocolo quimioterápico, además de administrar enrofloxacina (5 mg/kg VO cada 12 horas), prednisona y famotidina.

d 38-43 El recuento de neutrófilos pasa de 600/µl a 1.100/µl, en los días 38 a 43 respectivamente. El número de plaquetas supera los 200.000/µl. El hematocrito también va subiendo. De modo que se ha conseguido estabilizar a la paciente y puede volver a casa con sus propietarios. La evolución de Brenda se controla hasta el día 359.

d 359 A partir del día 359, Brenda vuelve a manifestar ciertos signos de enfermedad, por lo que se decide aplicar una nueva fase de inducción siguiendo el protocolo quimioterápico D-MAC:

- Dexametasona: 1 mg/kg VO o SC en los días 1 y 8 del ciclo.
- Melfalán: 20 mg/m^2 VO en el día 8.
- Actinomicina D: 0,75 mg/m^2 IV en el día 1.
- Arabinósido de citosina: 200-300 mg/m^2 en infusión IV durante 4 horas en el día 1.

Este caso es un ejemplo de un paciente en el que el control periódico durante el tratamiento resulta imprescindible para controlar las diversas complicaciones que van surgiendo.

MANEJO DE PACIENTES EN RIESGO DE SEPTICEMIA

Cómo actuar ante un paciente neutropénico

Al igual que con cualquier otro paciente, cuando se nos presenta un animal con estas características lo primero que se debe hacer es explorarlo y tomarle la temperatura rectal.

Si se encuentra en estado afebril y no presenta signos clínicos:

- Se administran antibióticos por vía oral.
- Se elijen antibióticos bactericidas de amplio espectro, ya que existe un elevado riesgo de septicemia.
- Se debe evitar emplear antibióticos con espectro para patógenos anaerobios porque disminuyen la población de microorganismos anaerobios intestinales, una población bacteriana de protección.

Si se encuentra en estado febril:

- Constituye una urgencia médica y debe tratarse inmediatamente.
- Se emplea la vía intravenosa para la administración de fármacos y fluidos.
- Se administran antibióticos bactericidas.

Tratamiento y prevención de infecciones en pacientes inmunocomprometidos

Es importante realizar un reconocimiento temprano de la neutropenia del paciente para poder iniciar la terapia. Para que el tratamiento externo de un paciente ambulatorio tenga éxito es imprescindible que los propietarios cumplan las indicaciones del veterinario respecto a la terapia y los medicamentos que deben administrar. Se debe monitorizar la fiebre (se instruye al propietario cómo hacerlo en casa).

Focos sépticos

Las bacterias y toxinas que se localizan en determinados focos sépticos, como el contenido gastrointestinal, a través de la sangre (circulación portal) acceden a tejidos normalmente estériles donde pueden causar una infección o desencadenar una respuesta inflamatoria que puede provocar daño tisular, fallo orgánico, incluso muerte en ciertas ocasiones (fig. 4). Estas infecciones pueden afectar al peritoneo (peritonitis), intestino (enteritis), hígado (hepatitis), riñones (pielonefritis), etc.

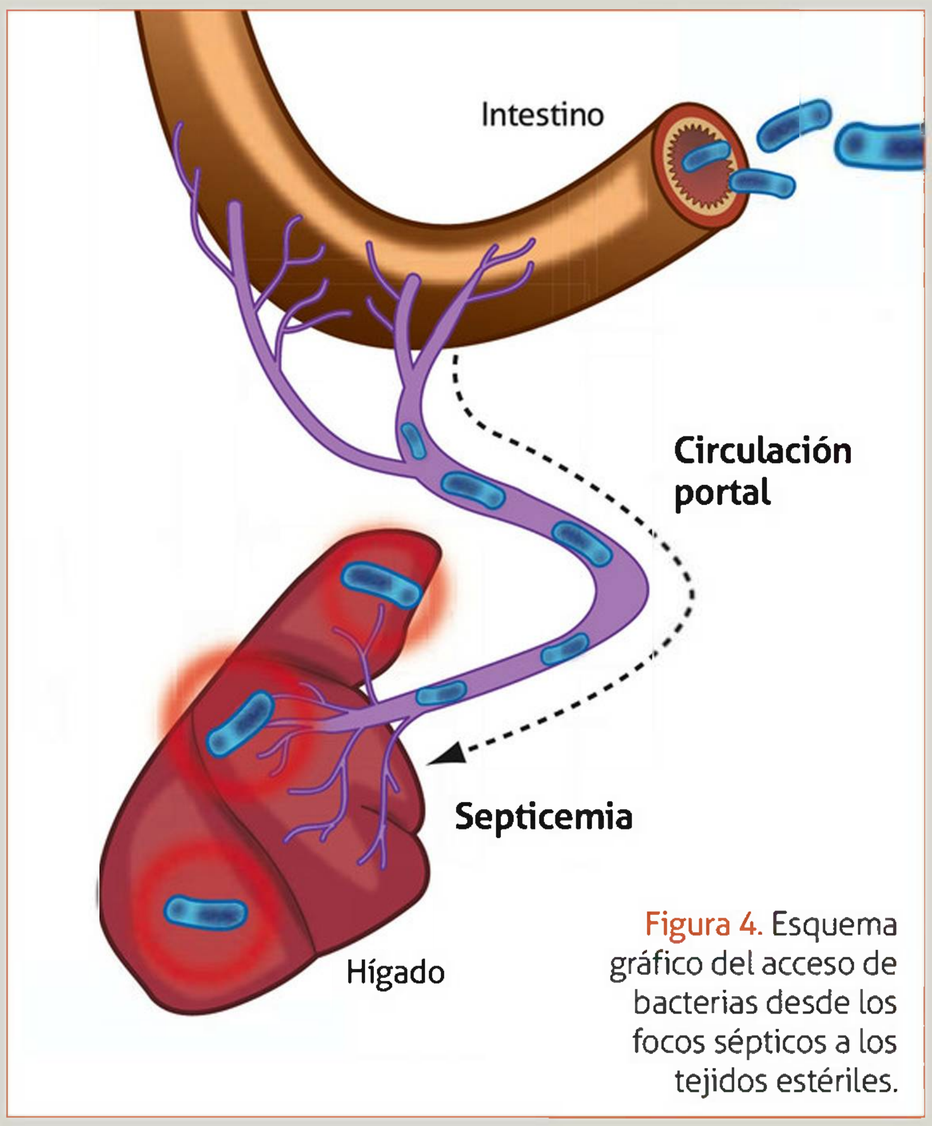


Figura 4. Esquema gráfico del acceso de bacterias desde los focos sépticos a los tejidos estériles.

Agentes sépticos

Los patógenos bacterianos que se suelen aislar con más frecuencia en perros con neutropenia y septicemia son:

Gramnegativos	Grampositivos
Escherichia coli	*Staphylococcus*
Klebsiella pneumoniae	*Enterococcus*
Pseudomonas aeruginosa	
Enterobacter spp.	
Proteus spp.	

Terapia inicial

Con respecto al tratamiento de los pacientes en riesgo de septicemia, además de la terapia de soporte, se deben administrar algunos de los siguientes antimicrobianos que se mencionan a continuación:

1. **Penicilinas e inhibidores de las β-lactamasas**: requieren una administración frecuente a dosis altas.

Fármacos
Amoxicilina + ácido clavulánico
Ampicilina + sulbactam
Ticarcilina + ácido clavulánico

Estas combinaciones de fármacos destacan por su amplio espectro de actividad frente a bacterias productoras de β-lactamasas como:

- *Staphylo*coccus
- Bacilos gramnegativo
- Microorganismos anaerobios (*Bacteroides*)

2. **Fluoroquinolonas**: requieren una administración diaria a dosis bajas. Su eficacia depende de su concentración. Todos los fármacos están disponibles para su administración vía oral y son bien tolerados por los pacientes.

Fármacos
Enrofloxacina
Orbifloxacina
Marbofloxacina
Difloxacina

Estos compuestos poseen un efecto bactericida y presentan un espectro bacteriano con actividad frente a:

- Bacilos gramnegativo
- Bacterias grampositivo (actividad débil)
- Microorganismos anaerobios (actividad débil)

Proteínas fijadoras de penicilinas (PBP)

Son proteínas bacterianas que tienen la propiedad de unirse irreversiblemente a las penicilinas; por consiguiente, el efecto de las penicilinas puede verse modificado según el tipo de proteína al que se una (fig. 5). Los tipos de proteínas son:

- **PBP 1a y 1b: produce una rápida degeneración de la pared celular y lisis de la bacteria.**
- **PBP 2: transforma las bacterias en formas esféricas redondas (esferoblastos), lo que provoca su pérdida de viabilidad, aunque no llega a alterar su pared celular.**
- **PBP 3: provoca el desarrollo de filamentos largos en la bacteria. Actividad bactericida limitada.**

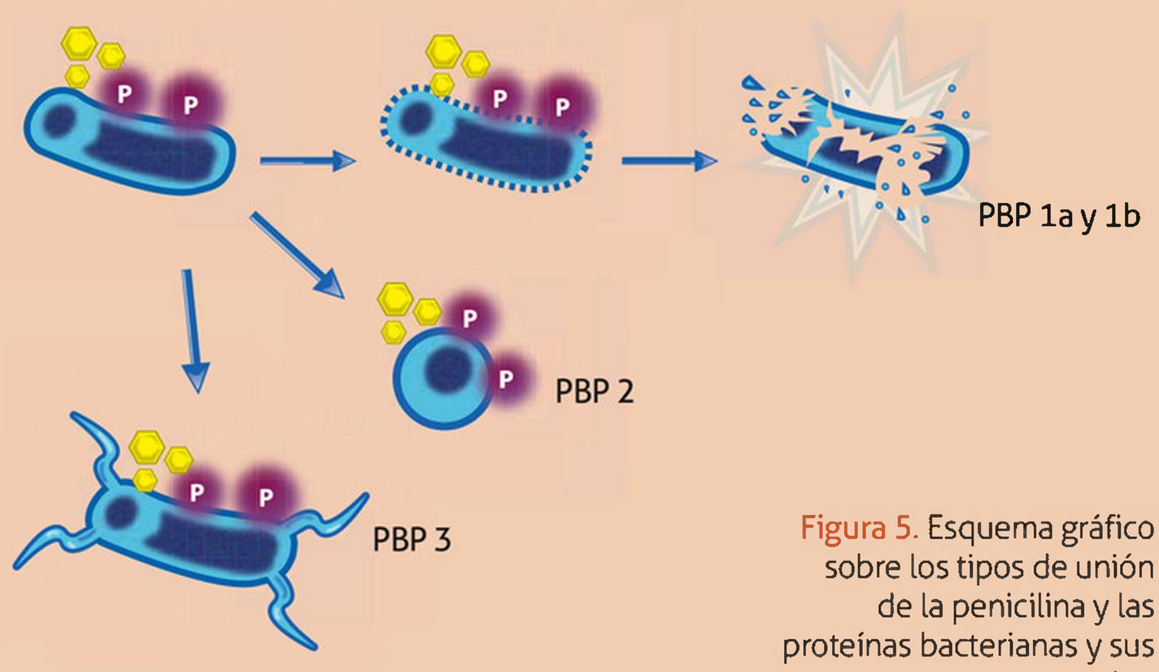


Figura 5. Esquema gráfico sobre los tipos de unión de la penicilina y las proteínas bacterianas y sus consecuencias.

3 **Cefalosporinas**: poseen un amplio espectro de actividad (2ª y 3ª generación) frente a bacilos gramnegativos.

Fármacos	
Cefazolina y cefalotina (vía parenteral) Cefadroxilo y cefalexina (vía oral)	• Buena actividad frente a *Staphylococcus* y moderada frente a bacilos gramnegativos. • Bien tolerados por los pacientes. • Acción sinérgica con aminoglucósidos. • Administración por inyección o infusión intravenosa tres veces al día. • Vía IM pueden provocar dolor y vía oral pueden provocar vómitos.
Cefotaxima, ceftazidima y cefoperazona	• Buena actividad frente a patógenos gramnegativos productores de β-lactamasas.
Ceftazidima	• La mejor actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa.*

Consideraciones antibióticas en los pacientes febriles neutropénicos

En pacientes febriles neutropénicos se recomienda administrar combinaciones de dos fármacos, ya que se persigue conseguir una actividad frente a patógenos grampositivos y anaerobios (por parte de un fármaco) y frente a patógenos gramnegativos (por parte del otro fármaco).

Ejemplo de terapia antibiótica combinada

La actividad combinada de ciertos antibióticos mejora el espectro de acción y la efectividad sobre ciertas bacterias; por ejemplo, antibióticos betalactámicos y fluoroquinolonas (figs. 6a y b).

Ejemplo de monoterapia antiobiótica

Si se conoce de antemano que en el proceso están implicados únicamente patógenos gramnegativos, se puede considerar emplear monoterapia con fluoroquinolonas. Otros fármacos que cubren amplios espectros de acción son:

- Carbapenem: meropenem, ertapenem, imipenem.
- Cefalosporinas de amplio espectro como la ceftazidima, cefipima, cefotaxima.
- Ticarcilina + ácido clavulánico.

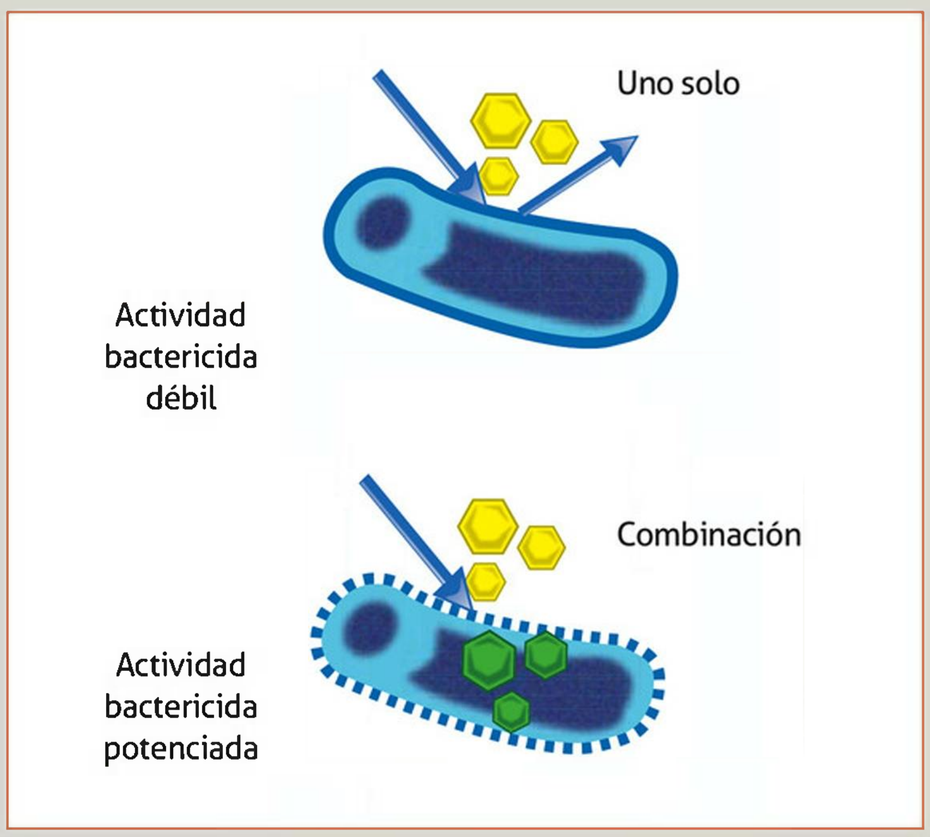


Figura 6a y b. Esquema gráfico sobre la actividad bactericida según la administración de uno o varios antibióticos combinados.

Posibles consecuencias del tratamiento antimicrobiano

El empleo de antibióticos bactericidas tiene consecuencias clínicas, ya que liberan las endotoxinas bacterianas. Estas endotoxinas son lipopolisacáridos complejos que se localizan en la membrana externa de la pared celular de las bacterias gramnegativas y son liberadas cuando la bacteria se lisa o durante su crecimiento. Los lipopolisacáridos estimulan las citoquinas (TNF α, IL-1, IL-6) que provocan los siguientes efectos en el organismo (fig. 7):

- Aumento de la permeabilidad vascular.
- Vasodilatación.
- Hipotensión.
- Acidosis.
- CID.
- Fallo orgánico.

En conclusión, ante casos de pacientes con bacteriemia y septicemia se debe tener en consideración que al eliminar las bacterias con un tratamiento antimicrobiano se induce una endotoxemia debido al aumento de endotoxinas que liberan dichas bacterias. Por otro lado, mientras los antibióticos betalactámicos pueden aumentar la liberación de endotoxinas, las combinaciones antibióticas (p. ej. betalactámicos más fluoroquinolonas), consiguen una disminución de dicha liberación de endotoxinas.

Cuestiones importantes

Es importante identificar rápidamente la neutropenia para poder monitorizar la temperatura de estos pacientes neutropénicos e iniciar una terapia agresiva con combinaciones de fármacos bactericidas, pero siempre vigilando la posibilidad de una endotoxemia.

Se pueden seguir algunas estrategias para evitar las resistencias bacterianas que consisten en una selección racional de antibióticos, así como de la dosis, ruta y frecuencia. Se debe asegurar el cumplimiento terapéutico por parte del propietario y monitorizar el uso de antibióticos en la clínica. En el caso de encontrarse con cepas resistentes conviene llevar a cabo una terapia agresiva y emplear tratamientos de curso corto, siempre que se pueda.

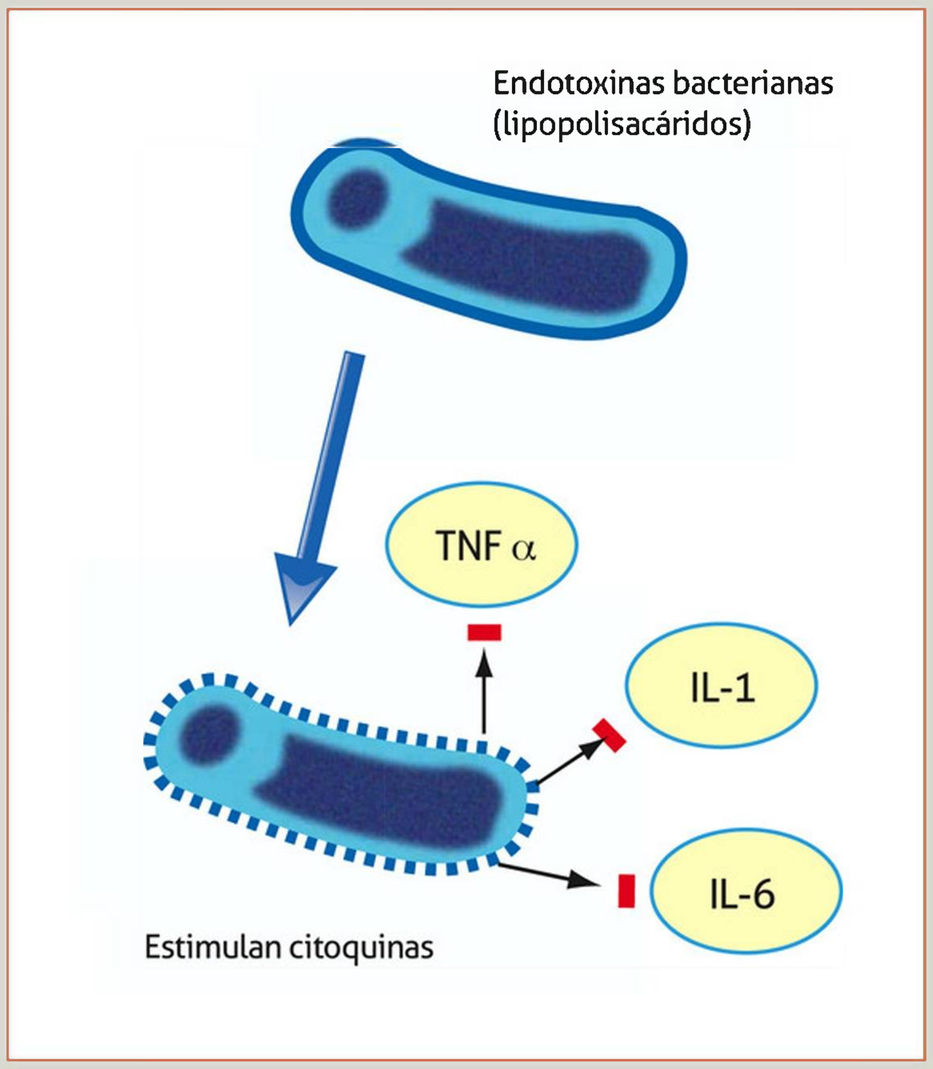


Figura 7. Esquema gráfico sobre la estimulación de citoquinas ante la liberación de endotoxinas bacterianas.

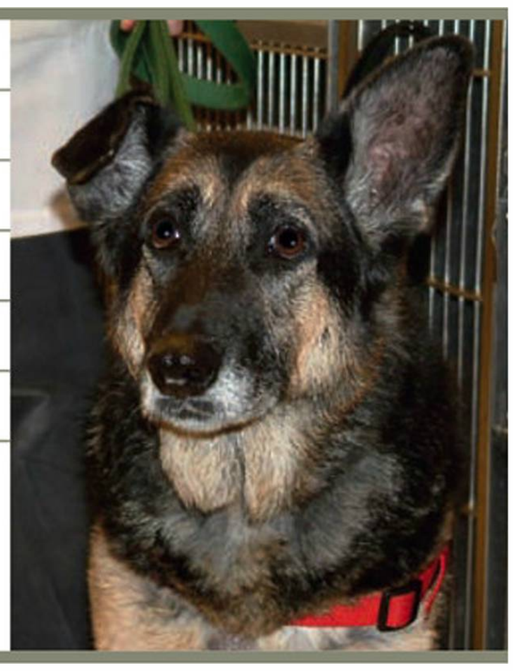
Caso 4 Susie

Historia clínica

Susie es una perra de 12 años de raza Pastor Alemán. Lleva un marcapasos implantado hace ocho meses con el objetivo de tratar un bloqueo auriculoventricular de tercer grado y se le medica con sotalol.

Los propietarios acuden a nuestro centro porque Susie no respira bien desde hace unos días y está más apática.

Paciente: Susie
Nº de ficha: 0042088
Raza: Pastor Alemán
Edad: 12 años
Sexo: Hembra
Peso: 28,2 kg
Motivo de la consulta: Disnea y letargia



Exploración

Susie pesa 28,2 kg, presenta jadeo y a la auscultación se escuchan sonidos pulmonares ásperos bilaterales. Su temperatura rectal es normal (38,5 °C) y su presión arterial es 100 mm Hg.

Recuerdo teórico

El **bloqueo auriculoventricular** completo o de tercer grado supone un fallo completo en la conducción de los impulsos eléctricos del corazón, es decir, no existen impulsos sinusales (o supraventriculares) que se dirijan hacia los ventrículos. Aunque a menudo se observa un ritmo sinusal regular o una arritmia sinusal, las ondas P no tienen relación con los complejos QRS, que son originados normalmente por un ritmo de escape ventricular regular.

Sorprendentemente, los lóbulos pulmonares consolidados y la presencia de masas torácicas pueden provocar una **intensificación de los sonidos durante la auscultación**, debido a que se mejora la transmisión del sonido de los lóbulos pulmonares adyacentes a través de las vías respiratorias. Los ruidos pulmonares anómalos se describen como ruidos respiratorios aumentados o ruidos pulmonares ásperos, crepitaciones o sibilancias. Estos ruidos intensificados son un hallazgo no específico, pero son frecuentes en animales con edema pulmonar o neumonía.

Pruebas complementarias

Diagnóstico por imagen

Para precisar el diagnóstico de Susie se le realizan radiografías de tórax, donde se detecta un patrón pulmonar intersticial nodular (figs. 1-3).

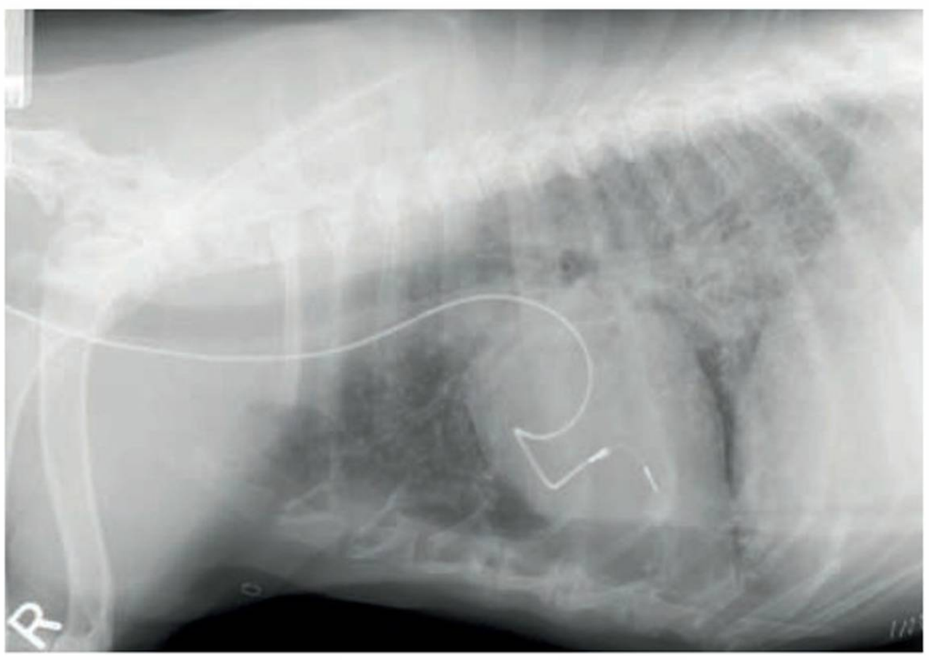


Figura 1. Radiografía torácica LLD.

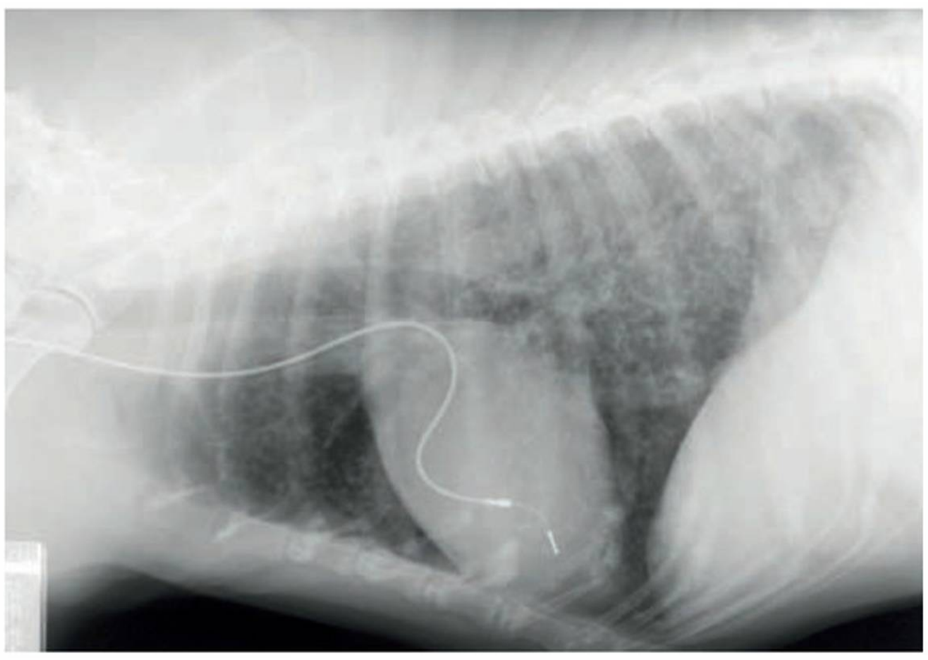


Figura 2. Radiografía torácica LLI.



Figura 3.
Radiografía torácica DV.

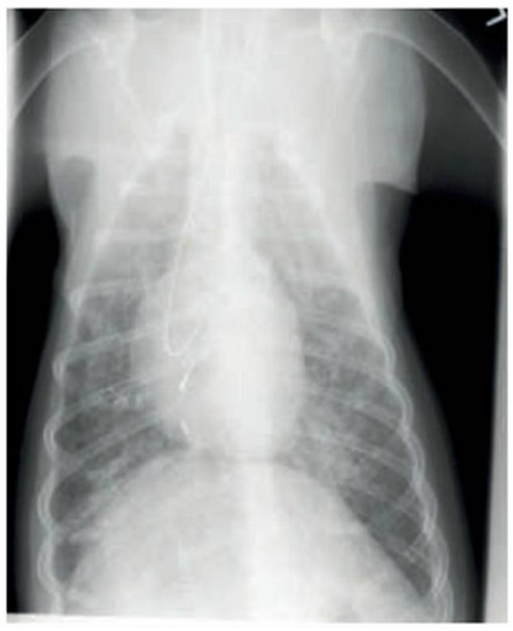


Figura 4.
Radiografía torácica VD.

Recuerdo teórico

El patrón intersticial nodular se caracteriza por la presencia de lesiones circulares irregulares y de densidad líquida, en uno o más lóbulos pulmonares. Para que los nódulos se puedan detectar en una radiografía éstos deben tener un diámetro aproximado de medio centímetro (10^8 células). Los nódulos intersticiales pueden ser manifestaciones de lesiones inflamatorias activas, inactivas o de origen neoplásico. A partir de los hallazgos de las radiografías de tórax nunca se puede descartar por completo una afección neoplásica del parénquima pulmonar, dado que las células malignas están presentes incluso un tiempo antes de que las lesiones alcancen dimensiones radiológicamente perceptibles. La sensibilidad de la radiografía torácica para identificar nódulos neoplásicos puede mejorarse si además de la vista ventrodorsal (o dorsoventral), se realizan proyecciones laterolaterales izquierda y derecha.

Evaluación adicional

A Susie se le realizan analíticas sanguíneas para conocer su estado general y poder decidir qué tratamiento administrarle (tablas 1 y 2). Tras observar los resultados de la hematología destaca la presencia de una anemia regenerativa, una trombocitopenia suave y un leucograma inflamatorio. Se analiza también el perfil bioquímico de la paciente, cuyos parámetros se encuentran dentro de la normalidad, excepto la bilirrubina (0,78 mg/dl rango de referencia de 0 a 0,3 mg/dl). No se realiza urianálisis. Se identifica su grupo sanguíneo (DEA 1.1 positivo), por si en un futuro necesitara transfusiones.

Tabla 1. Hemograma de Susie.

Parámetro	Rango de valores	Resultado del paciente
Hto. (%)	38-53	30
Hb (g/dl)	14,2-19,2	9,3
VCM (fl)	60-72	67
CHCM (g/dl)	32-36	31,2
Reticulocitos (%)	< 1,5	19,4

Tabla 2. Leucograma de Susie.

Parámetro	Rango de valores	Resultado del paciente
Glóbulos blancos (x µl)	5.500 - 19.500	32.600
Segmentados (x µl)	2.600 - 12.800	28.700
Linfocitos (x µl)	400 - 6.800	3.300
Monocitos (x µl)	150 - 1700	700
Plaquetas (x 1000/dl)	175 - 600	128

Recuerdo teórico

En el perro se han identificado diversos grupos sanguíneos que incluyen el antígeno eritrocitario del perro DEA o AEP 1.1 y 1.2 y el DEA del 3 al 8. El DEA 1.1 positivo se considera el receptor universal y el DEA 1.1 negativo el donante universal.

Diagnóstico diferencial

Nos encontramos con tres problemas importantes en la evaluación clínica de Susie, como son el historial previo de la colocación del marcapasos, un patrón pulmonar nodular/intersticial con disnea y una anemia regenerativa con trombocitopenia leve.

Una vez revisada la información de la historia clínica de la paciente y los datos obtenidos tras la exploración y las pruebas complementarias se consideran los siguientes procesos como origen del problema:

- Neoplasia.
- Tromboembolismo.
- Patología cardiaca.
- Proceso infeccioso.

El patrón radiográfico pulmonar (posiblemente metastásico) orienta hacia un hemangiosarcoma o un carcinoma metastásico, por su frecuencia de presentación; en cambio, la presencia de anemia regenerativa y trombocitopenia son más comunes en perros con hemangiosarcoma metastásico que en pacientes con carcinoma.

Se realiza una ecografía abdominal en busca del tumor originario de las metástasis pulmonares y se encuentra un nódulo esplénico (fig. 5). El siguiente paso es confirmar el diagnóstico mediante la obtención de una muestra, pero en este caso la citología de la masa esplénica sólo proporcionó una muestra contaminada con sangre. Por el historial de Susie, el hemangiosarcoma destaca como diagnóstico más probable.

Todo indica que Susie padece una neoplasia como posible causa de su malestar general y se plantea una terapia para mejorar su esperanza y calidad de vida. En este caso, antes de plantear el tratamiento, es importante considerar que los propietarios están dispuestos a hacer cualquier cosa para prolongar la calidad de vida de Susie y el dinero no es un problema.

Recuerdo teórico

Aproximadamente el 50% de los hemangiosarcomas se originan en el bazo, un 25% en la aurícula derecha, un 13% en el tejido subcutáneo, un 5 % en el hígado, un 5% en hígado / bazo / aurícula derecha y del 1 al 2% en otros órganos simultáneamente (riñón, vejiga urinaria, huesos, lengua, próstata).

En general el comportamiento biológico de esta neoplasia es muy agresivo, ya que la mayoría de las formas anatómicas del tumor se infiltran y metastatizan en fases muy tempranas de la enfermedad.

Dos signos clínicos habituales en perros con hemangiosarcoma, independientemente de la localización primaria o de la fase, son la anemia y las hemorragias espontáneas.

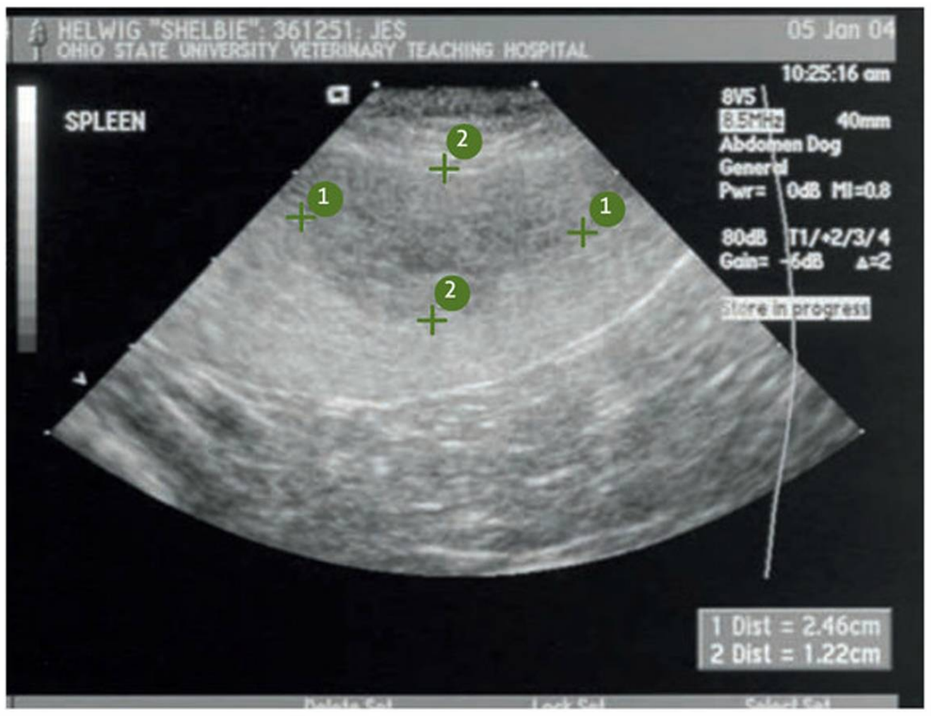


Figura 5. Ecografía del bazo con patrón moteado y un nódulo central de 2 cm de diámetro.

Manejo terapéutico y evolución

Primeras 24 horas Se ingresa a Susie en la unidad de cuidados intensivos de nuestro centro con fluidoterapia, en concreto: Plasmalyte 148 solución para perfusión (pH 7,4; 295 mOsm/l); NaCl 5,26 g/l; KCl 0,37 g/l; $MgCl_2$ hexahidrato 0,30 g/l; Ch_3COONa trihidrato 3,68 g/l y gluconato de sodio 5,02 g/l. Con este tratamiento inicial el hematocrito desciende al 2%, de modo que se aumenta la frecuencia del marcapasos a 120 lpm para mejorar la oxigenación periférica. El ecocardiograma de la paciente es normal. Mientras se estabiliza a la perra se plantea la cirugía y la quimioterapia con los propietarios.

d 2-3 Los propietarios deciden operar a Susie. Antes de la cirugía se le realiza una transfusión de 220 ml de concentrado de hematíes DEA 1.1 negativo y 125 ml de oxiglobina (un sustituto hemático de origen bovino). En la cirugía se lleva a cabo una esplenectomía con una biopsia transdiafragmática del pulmón y a su vez se toma material para realizar una citología (figs. 6 y 7).

Como tratamiento posoperatorio se administra a la paciente hidromorfona, un derivado semisintético de la morfina indicado para el tratamiento del dolor intenso, disponible también en una forma de liberación prolongada. También se administra antibioterapia con cefazolina.

Recuerdo teórico

La mayoría de perros y gatos con anemia aguda y grave necesita un tratamiento que aporte oxígeno. Las opciones para el suplemento de oxígeno consisten en una transfusión de concentrado de hematíes o de transportadores de oxígeno basados en la hemoglobina (oxiglobina).

d 4-5 Susie se mantiene estable. El hematocrito, ritmo cardiaco y presión sanguínea se encuentran dentro del rango de los valores normales. Los resultados de la biopsia confirman el diagnóstico de hemangiosarcoma.

d 5 Una vez confirmado el tipo de neoplasia, se inicia el protocolo quimioterápico VAC, fig. 62, cap. 4:

- Doxorrubicina: 30 mg/m^2 IV, o 1 mg/kg si el peso vivo es menor de 10 kg, en el día 1 del ciclo.
- Vincristina: 0,75 mg/m^2 IV en los días 8 y 15.
- Ciclofosfamida: 200-300 mg/m^2 VO en el día 10.
- Trimetroprim-sulfametoxazol: 13-15 mg/kg VO cada 12 horas (no administrar este antibiótico en perros de raza Doberman).



Figura 6. Muestra de pulmón para biopsia.

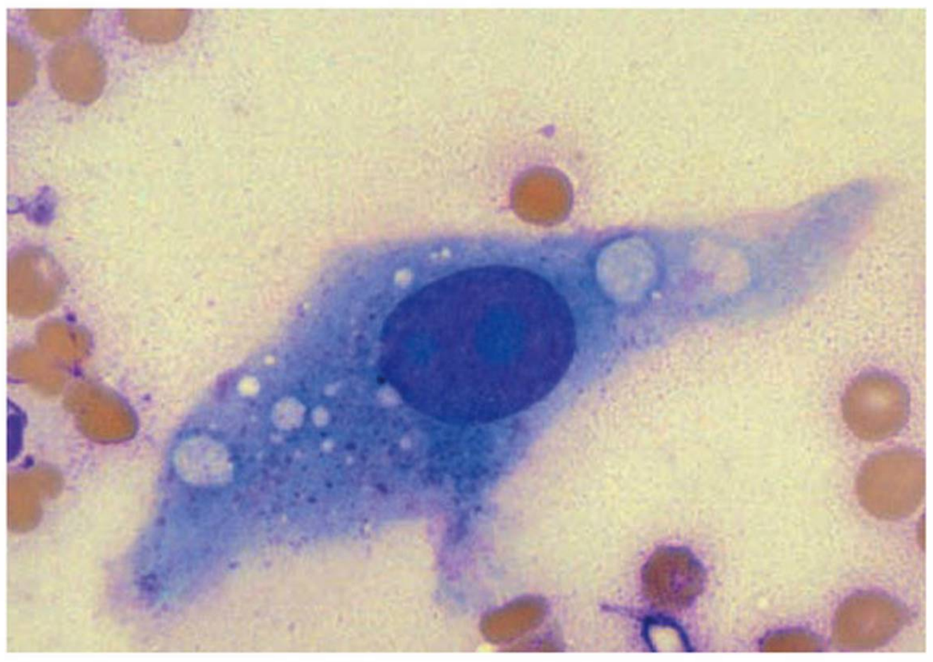


Figura 7. Citología de la muestra de pulmón donde se observan células compatibles con sarcoma.

d 11 Susie vuelve al centro porque muestra de nuevo signos clínicos, en esta ocasión ataques de tos desde hace dos días, además está débil y letárgica desde la noche pasada y presenta una palidez marcada. Se le realizan diversos análisis de urgencia con los siguientes resultados.

- Frotis de sangre alterado (fig. 8).
- Hemograma (tabla 3).
- Leucograma (tabla 4).
- Perfil bioquímico, con valores dentro de la normalidad, excepto proteínas totales bajas (5 g/dl).
- Perfil de hemostasia (tabla 5). Tras revisar los resultados se sospecha hipercoagulabilidad. Se debe tener en cuenta que en las fases tempranas de CID, muchos pacientes presentan hipercoagulabilidad.

Una vez detectado el problema se decide administrar el siguiente tratamiento: heparina (75 UI/kg SC cada 8 horas), famotidina (0,5 mg/kg IV cada 24 horas), fluidoterapia y trasfusión de una unidad de concentrado de hematíes. Se deja preparado el plasma fresco por si fuera necesario.

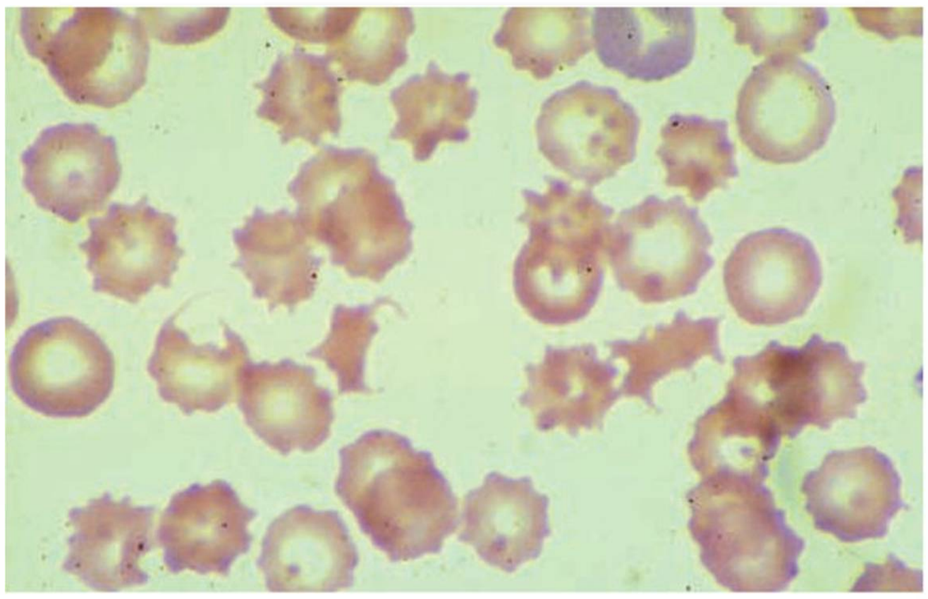


Figura 8. Imagen del frotis de sangre donde se pueden apreciar fragmentos eritrocitarios y acantocitos.

Tabla 3. Hemograma de revisión.

Parámetro	Rango de valores	Resultado del paciente
Hto. (%)	38 - 53	15
Hb (g/dl)	14,2 - 19,2	4,1
VCM (fl)	60 - 72	66
CHCM (g/dl)	32 - 36	33,7
Reticulocitos %	< 1,5	0

Tabla 4. Leucograma de revisión.

Parámetro	Rango de valores	Resultado del paciente
Glóbulos blancos (x µl)	5.500 - 19.500	7.100
Segmentados (x µl)	2.600 - 12.800	5.600
Linfocitos (x µl)	400 - 6.800	1.500
Monocitos (x µl)	150 - 1.700	0
Plaquetas (x 1000/dl)	175 - 600	400

Tabla 5. Perfil hemostático de Susie.

Parámetro	Valor control	Resultado del paciente
TPUP (Tiempo de protrombina en un paso) **Mide la vía extrínseca**	6,9	7,5
APTT (Tiempo de tromboplastina parcial activado) **Mide la vía extrínseca**	14,3	7,5
Fibrinógeno	100	211
Productos de degradación de la fibrina		Negativo
Antitrombina	69 - 115	70

Recuerdo teórico

La evaluación clinicopatológica del sistema hemostático se indica principalmente en los casos de pacientes prequirúrgicos con hemorragia espontánea o prolongada, y en aquéllos con alteraciones frecuentemente asociadas a tendencias hemorrágicas (hemangiosarcoma esplénico y CID en perros, enfermedad hepática y deficiencia de factores de coagulación) o ante la sospecha de una coagulopatía congénita.

Se cree que los tratamientos con anticoagulantes en animales con sospecha de hipercoagulabilidad pueden tener un efecto beneficioso, aunque no se han publicado a nivel mundial estudios clínicos sobre la respuesta en perros y gatos.

d 12 Se detecta fiebre en picos y neutrofília en los análisis. En el frotis sanguíneo se observan neutrófilos segmentados (2.000 x µl), por lo que se sospecha de infección sistémica, y se dedice administrar de nuevo cefazolina.

d 13 La temperatura corporal se normaliza. La perra se siente mejor, las constantes vitales permanecen estables y el número de leucocitos es mayor.

d 14 De repente desarrolla una taquicardia ventricular y la presión sanguínea permanece por debajo de 80 mm Hg durante todo el día. Para poder manejar esta situación se añade a la fluidoterapia lidocaína, $MgSO_4$ y KCl.

d 15 La taquicardia ventricular está resuelta y continúa su tratamiento con sotalol.

Los valores de leucocitos se encuentran dentro del rango de valores normales.

d 16 Desarrolla un derrame pleural leve.

d 17 Se mantiene a Susie en observación hasta que se resuelven los signos clínicos. Ya que la paciente se encuentra un poco mejor, se le administra vincristina y vuelve a casa para seguir con la medicación (amoxicilina + ácido clavulánico, sotalol, etc.).

Recuerdo teórico

El tromboembolismo pulmonar o de la vena cava anterior son dos posibles causas del derrame pleural. El derrame suele ser leve y puede ser un trasudado o un trasudado modificado. Si los signos clínicos respiratorios del paciente parecen ser más graves de los que se corresponderían con las lesiones presentes (volumen de derrame), se puede concluir que el origen más probable del derrame es el tromboembolismo pulmonar.

d 67 Se administra el tercer ciclo del protocolo VAC de quimioterapia, sin complicaciones. Susie gana 2 kg de peso y se encuentra muy bien. Se le realiza una radiografía de control para observar la evolución de las lesiones (figs. 9 y 10).

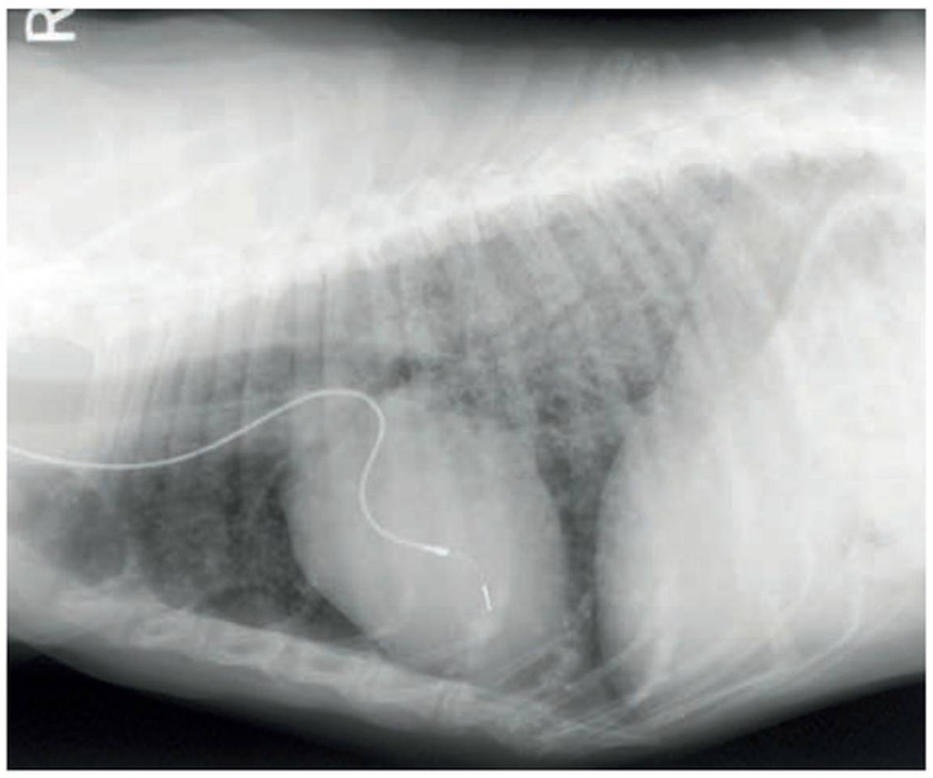


Figura 9. Radiografía pulmonar antes del tratamiento.

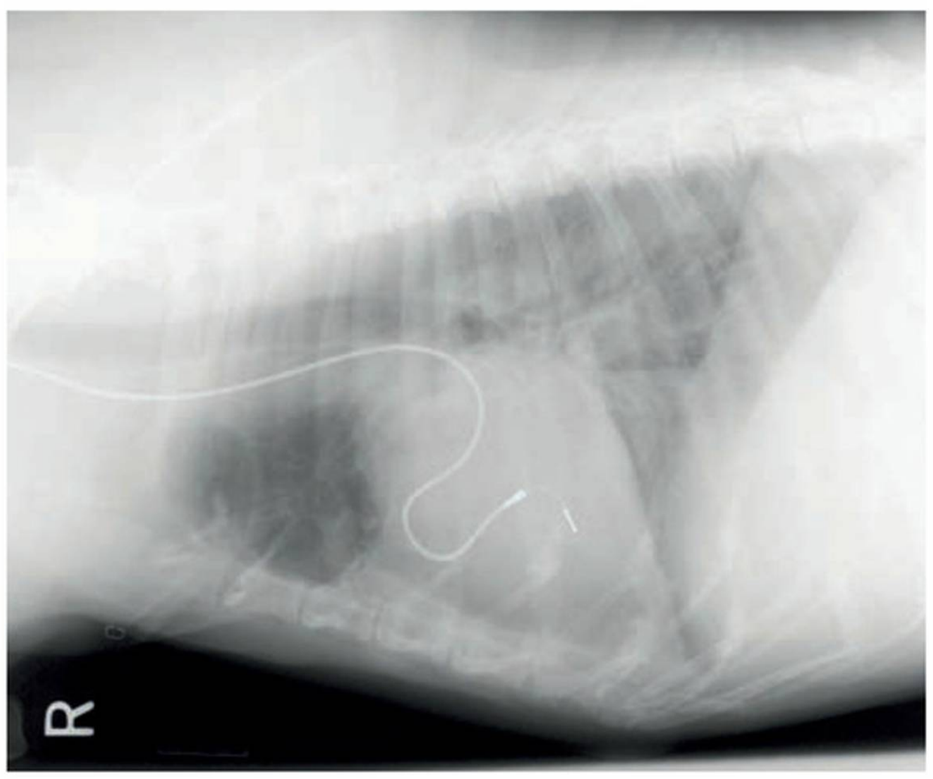


Figura 10. Radiografía pulmonar después del tratamiento.

d 82 La paciente recibe el cuarto ciclo del protocolo quimioterápico VAC.

Tras una ecografía de rutina se detecta la presencia de un trombo en la aurícula derecha procedente de la vena cava (fig. 11). El tratamiento que se sigue entonces consiste en:

- Heparina: 200 UI/kg SC cada 8 horas durante 2 días.
- Cumarina: 6 mg VO cada 24 horas.

Después de 72 horas con cumarina el tiempo de protrombina se ha prolongado alrededor de un 40%.

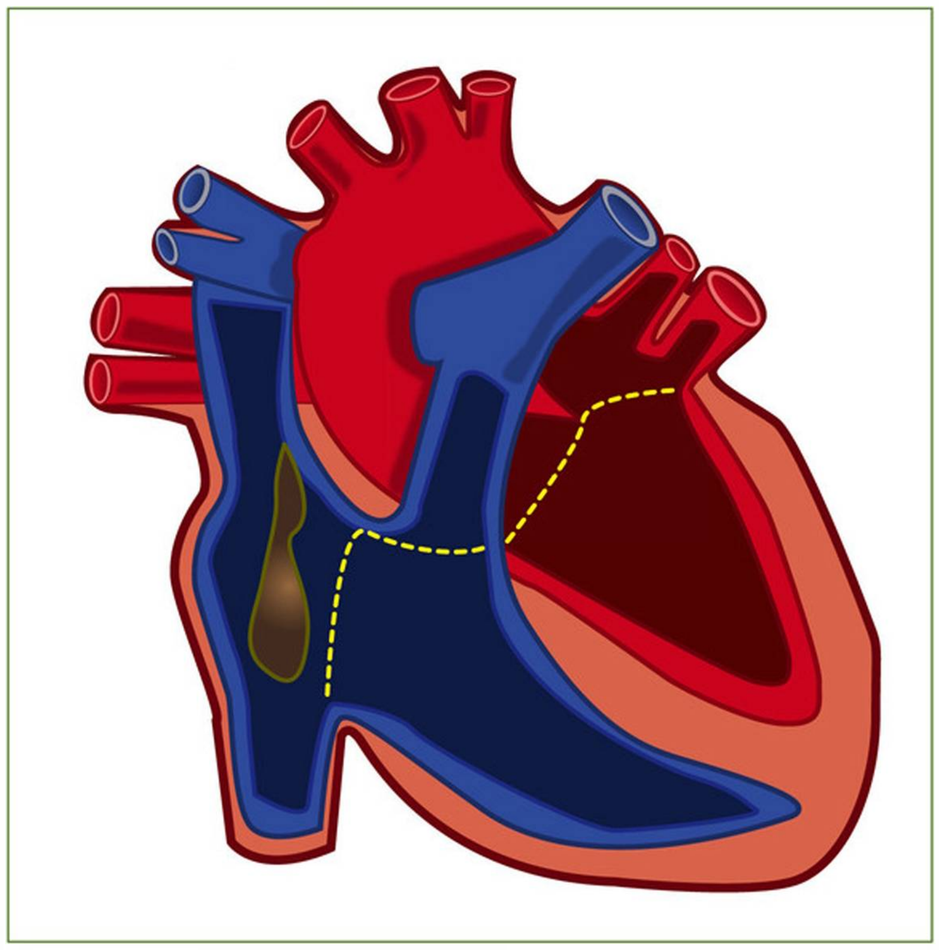


Figura 11. Esquema gráfico que representa un trombo en la aurícula derecha.

Recuerdo teórico

Las trombosis en las grandes venas son más evidentes clínicamente que la trombosis en las venas pequeñas. La trombosis de la vena cava anterior se ha asociado con anemia hemolítica inmunomediada, septicemia, neoplasias, nefropatías que provocan la pérdida de proteínas, enfermedades micóticas y terapia con glucocorticoides. En la especie canina se relaciona especialmente con pacientes que padecen enfermedades inflamatorias sistémicas. La mayoría de los casos tiene más de un factor predisponente.

En los tres meses siguientes La paciente sufre una pielonefritis causada por microorganismos resistentes, lo que desencadena un fallo renal progresivo, así como una anemia progresiva.

Susie murió en casa cinco meses después del inicio de la terapia.

Recuerdo teórico

El tratamiento sintomático adquiere una elevada importancia en los estadios finales de la **insuficiencia renal crónica**, cuando la insuficiencia renal y la uremia tienen un efecto más acusado sobre la calidad de vida del paciente. Además de la restricción de fósforo, el control de la dieta incluye la reducción de sal y de proteínas (aportar pequeñas cantidades de proteína de alto valor biológico), la suplementación con ácidos grasos Ω3 y la alcalinización.

La **anemia no regenerativa** observada en perros y gatos con insuficiencia renal crónica es el resultado de la combinación de la disminución de la producción de eritropoyetina, menor supervivencia de los eritrocitos, pérdidas de sangre por el aparato gastrointestinal, efectos de las toxinas urémicas, así como probablemente los efectos de la paratohormona sobre la eritropoyesis. Además, las deficiencias nutricionales (vitaminas B_6 y B_{12}, niacina y ácido fólico) y la depleción del hierro pueden contribuir a desencadenar la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica. La terapia con esteroides anabolizantes habitualmente tiene escasos beneficios; sin embargo, el tratamiento con eritropoyetina recombinante humana en perros y gatos con insuficiencia renal crónica y anemia ha tenido éxito.

¿Qué se puede aprender del caso de Susie?

Es difícil decidir cuándo poner fin al tratamiento; mientras el paciente conserve una adecuada calidad de vida se puede considerar mantener la terapia.

Pronóstico

Tradicionalmente, el tratamiento habitual para los perros con hemangiosarcoma era la cirugía, aunque no se obtenían buenos pronósticos. El tiempo de supervivencia de uno de estos pacientes varía según la localización y el estado de la neoplasia, pero por lo general (con la excepción de los hemangiosarcomas dérmicos y del tercer párpado) son bastante reducidos (aproximadamente 20-60 días y un porcentaje de supervivientes al año menor al 10%).

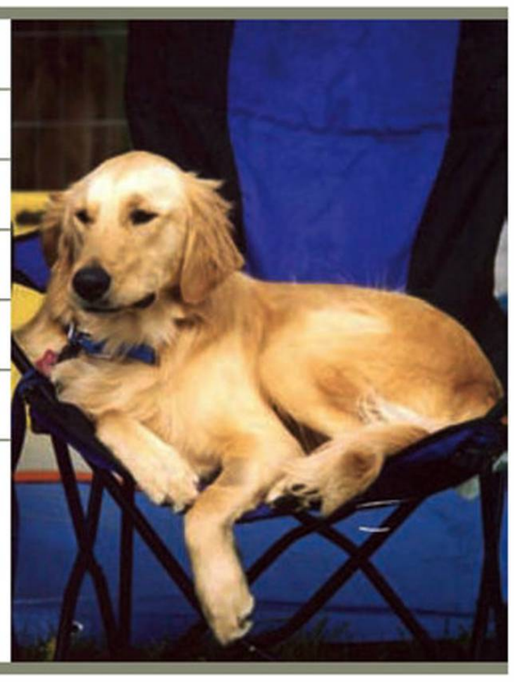
Los resultados obtenidos con el tratamiento combinado de cirugía más quimioterapia adyuvante posoperatoria con doxorrubicina; doxorrubicina y ciclofosfamida (protocolo AC) o vincristina, doxorrubicina y ciclofosfamida (protocolo VAC) son mejores que si se realiza únicamente una cirugía. En estos casos el tiempo medio de supervivencia oscila entre 140 y 202 días.

Caso 5 Troy

Historia clínica

Un nuevo paciente llega a nuestra consulta, es Troy un Golden Retriever de 19 meses. Los propietarios acuden porque han observado que vomita desde hace unos días, bebe mucha agua y orina mucho, además presenta dolor generalizado.

Paciente: Troy
Nº de ficha: 0042159
Raza: Golden Retriever
Edad: 19 meses
Sexo: Macho
Peso: 20 kg
Motivo de la consulta: Vómitos, dolor generalizado y polidipsia/poliuria.



Exploración y evaluación adicional

Tras realizar una exploración del paciente se recopilan los siguientes datos:

- Pesa 20 kg, está un poco delgado.
- Presenta un 8-10% de deshidratación.
- Muestra dolor generalizado.
- No se detecta linfadenopatía ni organomegalia.
- El tacto rectal es normal.

A continuación se realiza un análisis bioquímico y uno de orina que sirven para orientar el diagnóstico, donde se obtienen los siguientes parámetros alterados (tabla 1).

Tabla 1. Parámetros alterados del análisis bioquímico y de orina.

Análisis bioquímico		
Parámetro	**Rango de valores normales**	**Resultado del paciente**
Calcio (mg/dl)	9,6-11,3	19,2
Calcio iónico (mg/dl)	5-5,6	9,6
Urea (mg/dl)	< 25	48
Creatinina (mg/dl)	< 1,5	3,6
Análisis de orina		
Tira de orina		Negativo
Densidad orina		1.006

Diagnóstico diferencial

Con los datos recopilados hasta el momento se plantea un diagnóstico diferencial para el caso de Troy:

- **Intoxicación** con alguna sustancia que promueva la actividad osteoclástica y la reabsorción renal del calcio, como puede ser por vitamina D o calcipotrieno (comúnmente utilizado en humanos para tratar la psoriasis).
- **Hiperparatiroidismo primario o secundario**. Los síntomas en el hiperparatiroidismo son parecidos a los de Troy. Estos signos clínicos se deben a la hipercalcemia, la presencia de cálculos urinarios o las infecciones del tracto urinario inferior.
- La causa más común de hipercalcemia es la **neoplasia**, destacan el linfoma, el carcinoma de glándulas apócrinas de los sacos anales y el mieloma, aunque cualquier tipo histológico de tumor puede eventualmente producir una hipercalcemia.
- La **insuficiencia renal crónica** puede dar lugar a un hiperparatiroidismo secundario renal.
- **Hipoadrenocorticismo**. La falta de mineralocorticoides origina una deshidratación grave con la consiguiente hipercalcemia, la cual se resuelve con fluidoterapia.

Varios de estos posibles diagnósticos podrían cuadrar con el caso de Troy. Nuestro paciente presenta azotemia, hipercalcemia y una densidad urinaria de 1.006.

Recuerdo teórico

En el perro, las alteraciones de las proteínas plasmáticas afectan al nivel de calcio sérico total; sin embargo, el calcio ionizado no se ve modificado. Por tanto, para determinar el nivel de calcio sérico total se debe considerar también los niveles séricos de albúmina o proteínas totales, fig. 22, cap. 3.

Fórmula para determinar el nivel de calcio sérico corregido:

Calcio corregido (mg/dl) =
Calcio sérico (mg/dl) - Albúmina sérica (g/dl) + 3,5

Algunos laboratorios o instrumentos de uso habitual en la clínica determinan el nivel de calcio sérico ionizado, que es la fracción biológicamente activa del calcio, evitando así la influencia de las proteínas plasmáticas sobre el nivel del calcio sérico total. Por lo tanto, si se va a medir sólo el calcio ionizado el manejo de las muestras es diferente, así como los equipos a emplear para analizarlas. Además, para asegurarnos de la precisión de esta determinación se debe hacer un ajuste del pH de la muestra (el calcio ionizado disminuye a medida que aumenta el pH).

Se puede establecer una relación entre los valores bioquímicos de calcio sérico y los signos clínicos del animal:

- 12-13 mg/dl: el animal no suele manifestar signos clínicos.
- > 14 mg/dl: aparecen signos clínicos.
- > 18-20 mg/dl: el animal muestra signos clínicos muy graves, incluso arritmias cardiacas.

Los signos clínicos pueden afectar a diversos aparatos y sistemas del organismo. Tanto la manifestación como la gravedad de dichos signos va a depender de la magnitud, velocidad de aparición y duración de la hipercalcemia.

1. **Signos renales**: el signo clínico más frecuente de la hipercalcemia es polidipsia/poliuria.

Las manifestaciones clínicas de la **hipercalcemia por neoplasia** son el resultado de la alteración de la función renal. La hipercalcemia produce una diabetes insípida nefrogénica, ya que impide la interacción entre la hormona ADH y sus receptores en los túbulos colectores. La falta de reabsorción de agua libre en el ultrafiltrado produce una orina hipostenúrica (recordemos que Troy tenía una densidad urinaria de 1.006). La acción vasoconstrictora del calcio disminuye el flujo sanguíneo y la filtración glomerular; el epitelio renal sufre cambios degenerativos, necrosis y calcificación. Así, inicialmente la hipercalcemia origina una poliuria funcional con polidipsia secundaria. Si la hipercalcemia es grave o persistente, puede desembocar en azotemia y fallo renal (Rosenthal, 2001; Ogilvie, 1996). Un hecho interesante es que los pacientes con hipercalcemia paraneoplásica, independientemente de su magnitud, rara vez desarrollan fallo renal. La única excepción son los perros con mieloma múltiple, en los cuales las cadenas ligeras de inmunoglobulinas causan un daño renal grave (nefropatía por mieloma).

2. **Signos gastrointestinales**: anorexia, vómitos y constipación. La hipercalcemia afecta la motilidad gastrointestinal lo que desencadena hipomotilidad o atonía.

3. **Signos cardiacos**: con hipercalcemias muy graves (> 18 mg/dl) pueden aparecer arritmias cardiacas, aunque no son frecuentes; hipercalcemias prolongadas puede dar lugar a ECG con intervalos PR prolongados e intervalos QT reducidos.

4. **Signos neuromusculares**: letargia, debilidad y en raras ocasiones ataques epileptiformes.

La hipercalcemia no es un signo frecuente en el perro y normalmente es el resultado de un incremento en la reabsorción del calcio desde el hueso o el riñón, o de un aumento en la absorción del calcio desde el tracto gastrointestinal (poco común).

¿Es una hipercalcemia secundaria a una insuficiencia renal primaria?

En el perro, una insuficiencia renal crónica o un fallo renal agudo (menos frecuentemente) pueden desencadenar una hipercalcemia secundaria.

El valor de la densidad urinaria no es un parámetro que normalmente sirva para evaluar la función renal en perros con hipercalcemia, debido a la interferencia del calcio con la acción de la hormona ADH en los túbulos renales. En perros con hipercalcemia es frecuente observar valores de densidad urinaria por debajo de 1.008 (orina hipostenúrica); aunque en general, los pacientes con insuficiencia renal presentan densidades entre 1.008 y 1.014 (orina isostenúrica). Si nos encontramos con que un paciente presenta hipostenuria, indica que es menos probable que la causa sea el fallo renal. En nuestro caso Troy presenta un valor de densidad urinaria baja (1.006).

Para diferenciar una hipercalcemia secundaria a un fallo renal de otros posibles orígenes, se puede evaluar el calcio ionizado del animal. En los casos de fallo renal, el valor del calcio ionizado es normal o está bajo; en cambio, Troy presenta hipercalcemia por lo que se podría descartar el origen renal.

¿Es una hipercalcemia primaria que ha desencadenado una insuficiencia renal secundaria?

Como se ha comentario con anterioridad, es poco común que el fallo renal sea secundario a la hipercalcemia.

¿Es una hipercalcemia con una azotemia prerrenal?

Es habitual que cuando un perro muestra signos de polidipsia/poliurina y vómitos, el propietario "solucione" el problema limitando el acceso al agua. En pacientes con hipercalcemia, la diabetes insípida nefrogénica consecuente no permite que el animal concentre la orina al deshidratarse. Por consiguiente, como la densidad de orina es baja y el paciente muestra azotemia, frecuentemente se diagnostica erróneamente una insuficiencia renal y se recomienda la eutanasia. En cambio, si en estos casos se lleva a cabo un protocolo adecuado de fluidoterapia, la azotemia se corrige, lo que indica que el problema tiene un origen prerrenal.

Recuerdo teórico

1. Ciertas neoplasias producen sustancias que promueven la actividad osteoclástica y la reabsorción renal del calcio, lo que conduce a hipercalcemia:
   - Hormona paratiroidea (PTH).
   - Péptidos relacionados con la PTH (PTH-rp).
   - 1,25-Dihidroxivitamina D.
   - Citoquinas como la interleuquina-1, factor de necrosis tumoral y prostaglandinas.
   - Factores humorales que estimulan la 1-α-hidroxilasa renal.
2. Ciertas neoplasias inducen hipercalcemia debido a su actividad osteolítica local, tras metastastizar a hueso, fig. 24, cap.3.
   Este fenómeno ocurre en muy raras ocasiones. La mayoría de los pacientes con osteosarcoma o con metástasis de hueso presentan normocalcemia.
3. Ciertas neoplasias provocan una excreción anómala del calcio (filtración glomerular alterada) o disminución del volumen plasmático (deshidratación), este fenómeno es menos común, fig. 25, cap.3.

Otras pruebas complementarias

Antes de realizar un análisis hormonal se decide realizar una radiografía de tórax.

Diagnóstico por imagen

Se elige realizar primero una radiografía de tórax porque los Golden Retriever tienen una alta prevalencia de linfoma. En concreto, los linfomas de linfocitos T pueden localizarse exclusivamente en el mediastino anterior, sin linfadenopatía periférica.

En la radiografía de tórax se observa una opacidad en el mediastino craneal (fig. 1); entonces se decide realizar una ecografía de la zona que confirma la presencia de una masa a nivel torácico (fig. 2).

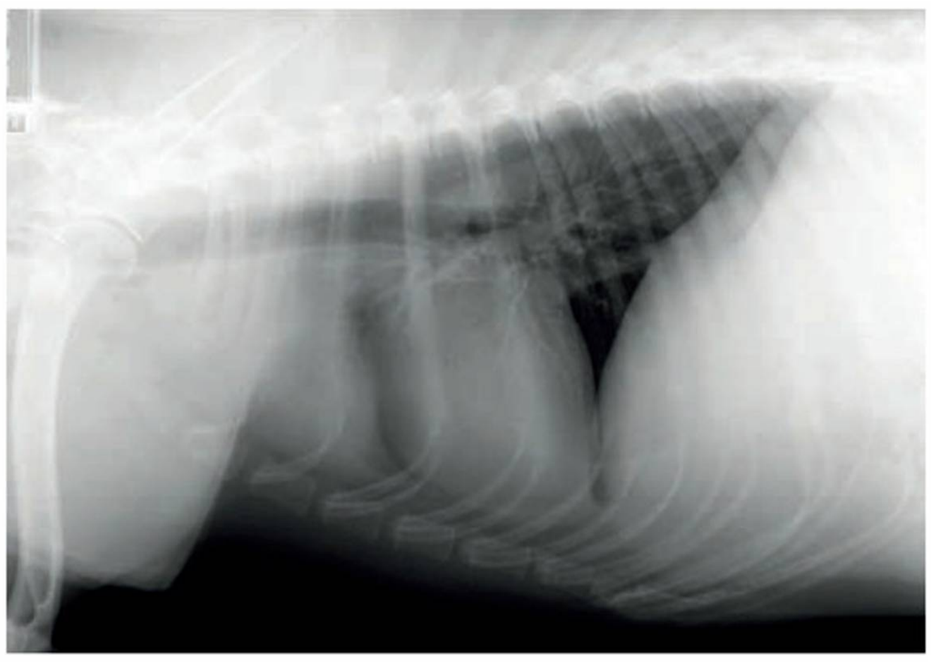


Figura 1. Radiografía de tórax de Troy.

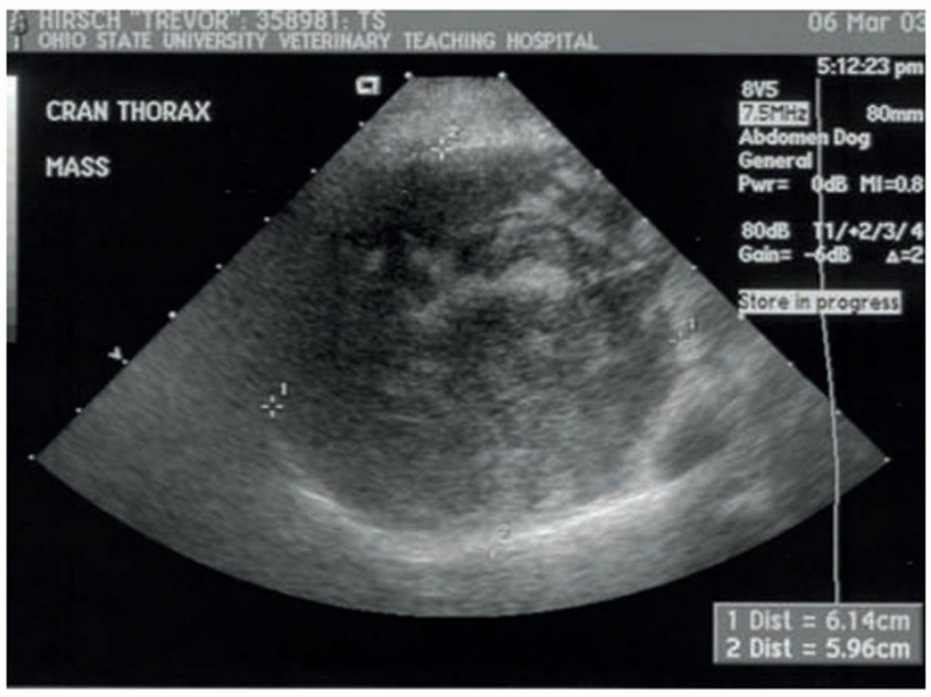


Figura 2. Ecografía torácica de la zona radioopaca.

Recuerdo teórico

Cuando estemos ante la sospecha de una neoplasia que produzca la hipercalcemia, se deben plantear radiografías torácicas y abdominales, así como una ecografía abdominal del paciente.

Si se observan lesiones osteolíticas en las vértebras o en los huesos largos, o si se detecta hiperproteinemia, proteinuria e infiltración de células plasmáticas en la médula ósea se debe sospechar de mieloma múltiple. En ese caso se tiene que confirmar el diagnóstico definitivo realizando una biopsia ósea por punción o un aspirado de médula ósea.

Citología

Para descartar el linfoma se debe realizar una citología de los nódulos linfáticos periféricos, de la médula ósea o un aspirado esplénico. Sin embargo, aunque la citología de los aspirados de nódulos linfáticos, médula ósea o bazo sea normal, no se podría descarta la presencia de linfoma.

A Troy se le realiza una citología de los nódulos linfáticos periféricos y de la masa mediastínica (fig. 3). El diagnóstico final es linfoma linfoblástico mediastínico.

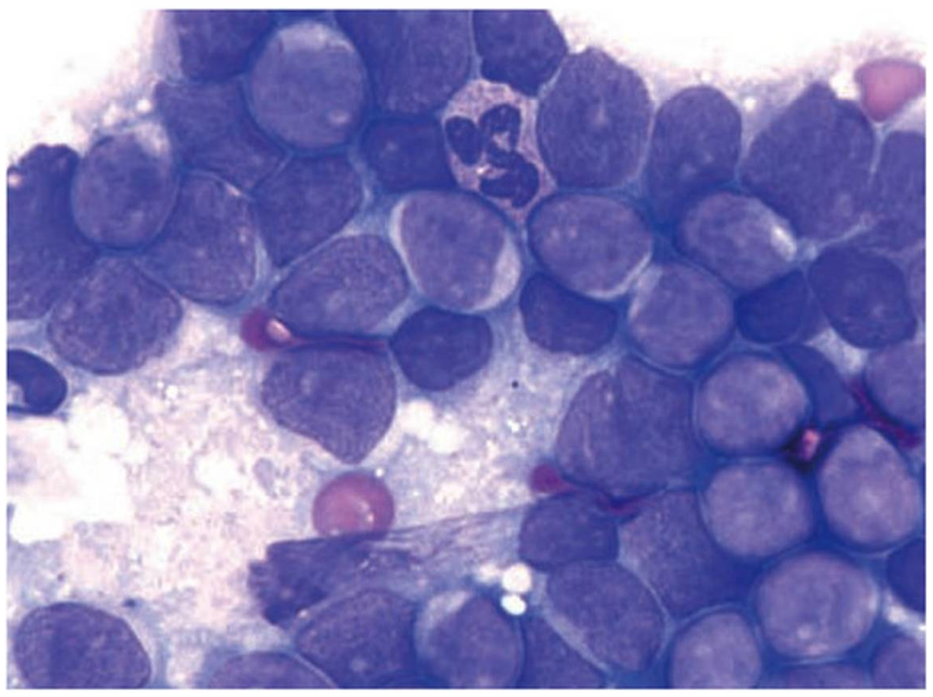


Figura 3. Citología de la masa mediastínica de Troy.

Recuerdo teórico

En aquellos pacientes en los que no se haya establecido la causa de la hipercalcemia se pueden emplear inicialmente tratamientos específicos para disminuir los niveles de calcio, siempre y cuando presenten signos clínicos graves, cuando los niveles de calcio séricos sean superiores a 16 mg/dl, cuando el producto de calcio por fósforo sea superior a 60 o 70 (que implica la mineralización de los tejidos blandos) o si presentan azotemia.

Antes de instaurar un tratamiento es importante identificar la causa de la hipercalcemia, ya que si se administran ciertos fármacos (corticoesteroides), pueden interferir en la identificación del origen del trastorno metabólico y agravar el proceso.

Tratamiento agudo

El tratamiento más frecuente consiste en corregir las pérdidas hídricas y la diuresis salina mediante la administración de suero fisiológico. No se debe usar furosemida hasta que el paciente no esté rehidratado; la administración de diuréticos a un perro hipercalcémico deshidratado aumenta la posibilidad de desarrollar una nefrocalcinosis.

Como regla general, puede iniciarse una terapia de diuresis salina seguida de la administración de diuréticos, sin que ello interfiera en el procedimiento diagnóstico.

Dado que una de las causas de la hipercalcemia es el linfoma, no deben administrarse glucocorticoides hasta que no se conozca el diagnóstico definitivo del proceso, ya que esto supondría una mejor efectividad de estos fármacos si se emplean como quimioterápicos en un futuro.

Tratamiento crónico

Si se necesita un tratamiento prolongado, por ejemplo en el caso de un carcinoma de sacos anales no extirpable, se puede administrar pamidronato (1 mg/kg IV cada 3-6 semanas). La terapia oral con bifosfonatos (alendronato) tiene cierta efectividad para reducir la hipercalcemia, pero no es tan efectivo como el pamidronato intravenoso.

Manejo terapéutico

En el caso de Troy, el objetivo del tratamiento es estabilizar al animal y controlar la causa siguiendo un protocolo de quimioterapia frente al linfoma, por lo que inicialmente se le hospitaliza.

El primer paso de la terapia consiste en corregir la deshidratación, para ello se administra fluidoterapia con NaCl 0,9%. Considerando los requerimientos de fluidos para el mantenimiento al pesar 20 kg (1,2 litros de fluidos), más los debidos a la deshidratación del 8-10% (2 litros de fluidos) y tras añadir las necesidades por la pérdida de líquidos del paciente; la fluidoterapia comienza con la administración de cuatro litros al día (160 ml/h), aunque al perder 1,2 kilos en 24 horas se tiene que reajustar el volumen y velocidad de los fluidos a 220 ml/h.

Se administran los siguientes fármacos al paciente:

- Arabinósido de citosina o citarabina: es un análogo del nucleósido pirimidínico que se emplea fundamentalmente en el tratamiento de la leucemia, especialmente de la leucemia aguda no linfoblástica. Además, es un agente antimetabolito antineoplásico que inhibe la síntesis de ADN. Posee efectos específicos sobre las fases del ciclo celular y también tiene propiedades antivirales e inmunosupresoras.
- Asparaginasa: consume la asparagina que emplean las células neoplásicas del linfoma para multiplicarse.
- Dexametasona: se administra como tratamiento simultáneo del linfoma y la hipercalcemia.
- Es necesario tratar el dolor en los pacientes con cáncer y las opciones disponibles son:
  - AINE: carprofeno, deracoxib, meloxicam, piroxicam. Sin embargo, estos fármacos no se deben utilizar en pacientes que ya están en tratamiento con corticosteroides.
  - Narcóticos: fentanilo (parche), tramadol (1-4 mg/kg VO cada 8-12 horas).

En el caso de Troy se opta por los narcóticos.

Evolución

La hipercalcemia se corrige en 24 horas y se consigue equilibrar la concentración de calcio en 10,2 mg/dl.

A los 4 días el linfoma remite por completo. Se realiza una radiografía torácica de control, donde se aprecia la desaparición de la opacidad en el mediastino craneal (fig. 4).

Tras su hospitalización inicial se puede enviar a Troy a casa, con indicaciones para seguir el protocolo quimioterápico COP:

- Vincristina: 0,5 mg/m^2 IV cada semana.
- Ciclofosfamida: 50 mg/m^2 VO cada 48 horas.
- Prednisona: 1-2 mg/kg VO cada 24-48 horas.

Troy mantiene su estado de remisión durante siete meses, tras este periodo de tiempo el paciente muestra una recaída y una hemorragia intracraneal.

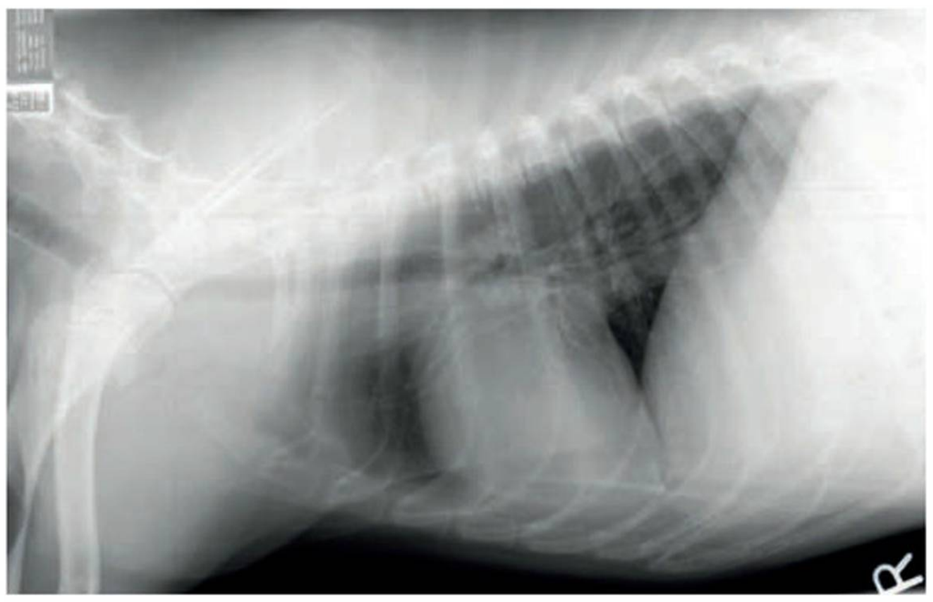


Figura 4. Radiografía torácica final de Troy.

6 ANEXOS

PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA

empleados en The Ohio State University Veterinary Medical Center

PERROS

Linfoma

Inducción de remisión

Protocolo COAP	
Ciclofosfamida	en perros 50 mg/m² VO 4 días por semana o cada 48 horas durante 8 semanas; en gatos 200-300 mg/m² VO cada 3 semanas.
Vincristina	0,5 mg/m² IV una vez por semana durante 8 semanas.
Arabinósido de citosina	100 mg/m² SC o IV dividido cada 12 horas durante 4 días.
Prednisona	40-50 mg/m² VO cada 24 horas durante una semana, después 20-25 mg/m² VO cada 48 horas durante 7 semanas.

Este protocolo requiere terapia de mantenimiento.

Protocolo COP	
Ciclofosfamida	50 mg/m² VO 4 días por semana o cada 48 horas, o 300 mg/m² VO cada 3 semanas (la duración de este tratamiento es variable).
Vincristina	0,5 mg/m² IV una vez por semana durante 8 semanas.
Prednisona	40-50 mg/m² VO cada 24 horas durante una semana, después 20-25 mg/m² VO cada 48 horas durante 7 semanas.

Protocolo CHOP (ciclo de 21 días)	
Ciclofosfamida	200-300 mg/m² VO en el día 10 del ciclo.
Doxorrubicina	30 mg/m² (o 1 mg/kg si < 10 kg) IV en el día 1 del ciclo.
Vincristina	0,75 mg/m² IV en los días 8 y 15 del ciclo.
Prednisona	40-50 mg/m² VO cada 24 horas durante una semana, después 20-25 mg/m² VO cada 48 horas en el intervalo de días del 8 al 21 del ciclo.
Trimetroprim-sulfametoxazol	15 mg/kg VO cada 12 horas.

Protocolo de la Universidad de Wisconsin (UWM-19)	
Semana 1	vincristina 0,5-0,75 mg/m² IV; asparaginasa 400 UI/kg SC o IM y prednisona 2 mg/kg VO cada 24 horas.
Semana 2	ciclofosfamida 200-250 mg/m² VO o IV y prednisona 1,5 mg/kg VO cada 24 horas.
Semana 3	vincristina 0,5-0,75 mg/m² IV y prednisona 1 mg/kg VO cada 24 horas.
Semana 4	doxorrubicina 30 mg/m² (o 1 mg/kg si < 10 kg) IV y prednisona 0,5 mg/kg VO cada 24 horas.
Semana 5	NADA
Semana 6	vincristina 0,5-0,75 mg/m² IV.
Semana 7	ciclofosfamida 200-250 mg/m² IV.
Semana 8	vincristina 0,5-0,75 mg/m² IV.
Semana 9	doxorrubicina 30 mg/m² (o 1 mg/kg si < 10 kg) IV.
Semana 10	NADA
Semana 11	vincristina 0,5-0,75 mg/m² IV.
Semana 12	ciclofosfamida 200-250 mg/m² IV.
Semana 13	vincristina 0,5-0,75 mg/m² IV.
Semana 14	doxorrubicina 30 mg/m² (o 1 mg/kg si < 10 kg) IV.
Semana 15	NADA
Semana 16	vincristina 0,5-0,75 mg/m² IV.
Semana 17	ciclofosfamida 200-250 mg/m² IV.
Semana 18	vincristina 0,5-0,75 mg/m² IV.
Semana 19	doxorrubicina 30 mg/m² (o 1 mg/kg si < 10 kg) IV.

Este protocolo no requiere terapia de mantenimiento.

Mantenimiento

Protocolo LMP	
Clorambucilo	20 mg/m² VO cada 2 semanas.
Prednisona	20-25 mg/m² VO cada 48 horas.
Metotrexato	2,5-5 mg/m² VO 2 o 3 veces por semana.

Protocolo LOMP	
Clorambucilo	20 mg/m² VO cada 2 semanas.
Prednisona	20-25 mg/m² VO cada 48 horas.
Metotrexato	2,5-5 mg/m² VO 2 o 3 veces por semana.
Vincristina	0,5 mg/m² IV cada 2 semanas (alternando con el clorambucilo).

Protocolo LAP	
Clorambucilo	20 mg/m² VO cada 2 semanas.
Prednisona	20-25 mg/m² VO cada 48 horas.
Arabinósido de citosina	200-400 mg/m² SC cada 2 semanas, alternando con el clorambucilo.

Protocolo COP
6 ciclos seguidos con 2 semanas de descanso entre ciclos; a continuación 6 ciclos con 3 semanas de descanso entre ciclos y después descansar un mes entre cada ciclo.

Rescate

Protocolo D-MAC (repetir continuamente durante 10-16 semanas)	
Dexametasona	1 mg/kg VO o SC en los días 1 y 8 del ciclo.
Actinomicina D	0,75 mg/m² IV en el día 1 del ciclo.
Arabinósido de citosina	200-300 mg/m² en infusión IV durante 4 horas en el día 1 del ciclo.
Melfalán	20 mg/m² VO en el día 8 del ciclo (después de 3 dosis cambiar a clorambucilo con la misma dosis).
L-asparaginasa	10.000-30.000 UI/m² SC cada 2 o 3 semanas.

Protocolo CHOP

Protocolos con lomustina

Leucemia linfoide aguda

Se emplean protocolos COAP, CLOP o COP.

Leucemia linfoide crónica

Clorambucilo	20 mg/m² VO cada 2 semanas (con o sin prednisona, 20 mg/m² VO cada 48 horas).

Ciclofosfamida	50 mg/m² VO 4 días por semana o cada 48 horas, o 300 mg/m² VO cada 3 semanas.
Prednisona	20 mg/m² VO cada 48 horas.

Leucemia mieloide aguda

Arabinósido de citosina	100 mg/m² SC cada 12-24 horas o en infusión IV durante 8-12.
6-Tioguanina	40-50 mg/m² VO cada 24-48 horas.

Arabinósido de citosina	100 mg/m² SC cada 12-24 horas o en infusión IV durante 8-12.
6-Tioguanina	40-50 mg/m² VO cada 24-48 horas.
Doxorrubicina	10 mg/m² IV en los días 2 y 4 del ciclo.

Arabinósido de citosina	100-200 mg/m² en infusión IV cada 24 horas durante 1-2 días.
Mitoxantrona	4-6 mg/m² en infusión IV (ambos en la misma botella de suero) cada 3 semanas.

Leucemia mieloide crónica

Hidroxiurea	50 mg/kg VO dividido en 2 tomas diarias cada 24-48 horas.

Mieloma múltiple

Melfalán	2-4 mg/m² VO cada 24 horas durante una semana, después cada 48 horas. También se puede emplear el melfalán a la dosis de 6-8 mg/m² VO durante 5 días, repitiendo cada 3 semanas.
Prednisona	40-50 mg/m² VO cada 24 horas durante una semana, después 20 mg/m² VO cada 48 horas.

Ciclofosfamida	50 mg/m² VO 4 días por semana o cada 48 horas, o 300 mg/m² VO cada 3 semanas.
Prednisona	20 mg/m² VO cada 48 horas.

Protocolo CHOP	

Mastocitoma

Prednisona	40-50 mg/m² VO cada 24 horas durante una semana, después 20-25 mg/m² VO cada 48 horas.
Famotidina	0,5 mg/kg VO.
Lomustina (CCNU)	60 mg/m² VO cada 3-6 semanas.

Protocolo CVP (nuevo)	
Vinblastina	2 mg/m² IV cada 3 semanas.
Alternando con lomustina (CCNU)	60 mg/m² VO cada 3 semanas.
Prednisona	20-25 mg/m² VO cada 48 horas.

Protocolos con toceranib	
Toceranib	2-2,5 mg/kg VO en lunes, miércoles y viernes. Se puede agregar prednisona los martes, jueves y sábados. Es indispensable administrar siempre gastroprotectores.

Sarcomas de tejidos blandos y hemangiosarcoma

Protocolo VAC (ciclo de 21 días)	
Vincristina	0,75 mg/m² IV en los días 8 y 15 del ciclo.
Doxorrubicina	30 mg/m² (o 1 mg/kg si < 10 kg) IV en el día 1 del ciclo.
Ciclofosfamida	200-300 mg/m² VO en el día 10 del ciclo.
Trimetoprim-sulfametoxazol	15 mg/kg VO cada 12 horas.

Osteosarcoma

Carboplatino	300 mg/m² IV cada 3 semanas, un total de 4 dosis.
Doxorrubicina	30 mg/m² (o 1 mg/kg si < 10 kg) IV cada 2 semanas, un total de 5 dosis.

Carcinoma

Protocolo FAC	
5-Fluoruracilo	150 mg/m² IV en los días 8 y 15 del ciclo.
Doxorrubicina	30 mg/m² (o 1 mg/kg si < 10 kg) IV en el día 1 del ciclo.
Ciclofosfamida	100-200 mg/m² IV en el día 1 o VO en el día 10 del ciclo.
Trimetoprim-sulfametoxazol	15 mg/kg VO cada 12 horas.

Gemcitabina	500-675 mg/m² infusión IV durante 4 horas, repetir cada 2 semanas.

Protocolo CMF	
5-Fluoruracilo	150 mg/m² IV una vez por semana.
Ciclofosfamida	50 mg/m² VO 4 días por semana o cada 48 horas.
Metotrexato	2,5 mg/m² VO 2 o 3 veces por semana.

Protocolos de quimioterapia metronómica

Toceranib, piroxicam y ciclofosfamida*	
Toceranib	2-2,5 mg/kg VO en lunes, miércoles y viernes.
Piroxicam	0,3 mg/kg VO en martes, jueves y sábados.
Ciclofosfamida	10 mg/m^2 VO en martes, jueves y sábados.
Famotidina	0,5-1 mg/kg VO cada 12-24 horas.

Toceranib, piroxicam, clorambucilo*	
Toceranib	2-2,5 mg/kg VO en lunes, miércoles y viernes.
Piroxicam	0,3 mg/kg VO en martes, jueves y sábados.
Clorambucilo	2-4 mg/m^2 VO en martes, jueves y sábados.
Famotidina	0,5-1 mg/kg VO cada 24 horas.

**En estos protocolos se puede administrar cualquier AINE, a elección del clínico. También se podría prescindir del toceranib.*

GATOS

Linfoma

Protocolo COP (COD)	
Ciclofosfamida	300 mg/m² VO cada 3 semanas.
Vincristina	0,5 mg/m² IV una vez por semana durante 8 semanas.
Prednisona	40-50 mg/m² VO cada 24 horas durante una semana, después 20-25 mg/m² VO cada 48 horas durante 7 semanas.

The Ohio State University Veterinary Medical Center prefiere administrar en gatos dexametasona, en vez de prednisona, a dosis de 4 mg/gato VO o SC una vez por semana.

Protocolo LD	
Clorambucilo	20 mg/m² VO cada 2 semanas.
Dexametasona	4 mg (dosis total) VO o SC cada 1-2 semanas.

Protocolo LAD	
Clorambucilo	20 mg/m² VO cada 2 semanas.
Dexametasona	4 mg (dosis total) VO o SC cada 1-2 semanas.
Arabinósido de citosina	200-400 mg/m² SC cada 2 semanas, alternando con el clorambucilo.

Protocolo MAD*	
Arabinósido de citosina	100-200 mg/m² al día en infusión IV durante 8-12 horas.
Mitoxantrona	4-6 mg/m² en infusión IV, en la misma botella de suero junto con el arabinósido de citosina.
Dexametasona	4 mg (dosis total) VO o SC cada 1-2 semanas.

**Repetir cada 3 semanas.*

Sarcomas de tejidos blandos

Protocolo AC (ciclo de 21 días)	
Doxorrubicina	1 mg/kg IV en el día 1 del ciclo.
Ciclofosfamida	200-300 mg/m² VO en el día 10 del ciclo (recomendamos dividir la dosis en 2 tomas).

Carboplatino	10 mg/kg IV cada 4 semanas.

Carcinomas

El fluoruracilo y el cisplatino son extremadamente tóxicos en gatos y no se deben emplear en esta especie.

Carboplatino	10 mg/kg IV cada 3-4 semanas.

Protocolo AC (ciclo de 21 días)	
Doxorrubicina	1 mg/kg IV en el día 1 del ciclo.
Ciclofosfamida	200-300 mg/m² en el día 10 del ciclo (dividida en 2 tomas).

Protocolo VAC (ciclo de 28 días)	
Vincristina	0,5 mg/m² IV en los días 8, 15 y 22 del ciclo.
Doxorrubicina	1 mg/kg IV en el día 1 del ciclo.
Ciclofosfamida	200-300 mg/m² en el día 10 del ciclo (dividida en 2 tomas).

Protocolo MiC (ciclo de 21 días)	
Mitoxantrona	4-6 mg/m²en infusión IV de 4 horas en el día 1 del ciclo.
Ciclofosfamida	200-300 mg/m² en el día 10 del ciclo.

Mastocitoma

Protocolo LD	
Clorambucilo	20 mg/m² VO cada 2 semanas.
Dexametasona	4 mg (dosis total) VO o SC cada 1-2 semanas.

LECTURAS RECOMENDADAS

Capítulo 1

COUTO, C.G.: Cytology. En: NELSON, R. and COUTO, C.G. *Small Animal Internal Medicine* (4ª ed). Elsevier, St. Louis, 2009. pp: 1143-1149.

COHEN, M. *et al*. Evaluation of sensitivity and specificity of cytologic examination: 269 cases (1999-2000). *J Am Vet Med Assoc* 222: 964, 2003.

COWELL, R.L. *et al*. *Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat.* 3ª ed., St Louis, Elsevier. 2007.

GHISLENI, G. *et al*. Correlation between fine-needle aspiration cytology and histopathology in the evaluation of cutaneous and subcutaneous masses from dogs and cats, *Vet Clin Pathol* 35: 24, 2006.

KENT, M.S. *et al*. Concurrence between clinical and pathologic diagnoses in a veterinary medical teaching hospital: 623 cases (1989 and 1999). *JAVMA*, feb 2004, Vol. 224 (3): 403-406.

SHARKEY, L.C. *et al*. Maximizing the diagnostic value of cytology in small animal practice. *Vet Clin N Am Small Anim Pract* 37: 351, 2007.

VIGNOLI, M. *et al*. Computed tomography-guided fine-needle aspiration and tissue-core biopsy of bone lesions in small animals. *Vet Radiol Ultrasound* 45: 125, 2004.

WANG, K.Y. *et al.* Accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration of the liver and cytologic findings in dogs and cats: 97 cases (1990-2000). *J Am Vet Med Assoc* 224: 71, 2004.

Capítulo 2

AIKEN, S.W. Principles of surgery for the cancer patient. *Clin Tech Small Anim Pract* 18: 75, 2003.

ARGYLE, D. J; BREARLEY, M. J.; TUREK, M. M. and ROBERTS, L. Cancer treatment modalities. En: ARGYLE D. J.; BREARLEY, M. J. and TUREK, M. M. (ed.) *Decision making in small animal oncology*. Wiley-Blackwell (USA), 2008. pp: 69-128.

COUTO, C.G. Principles of cancer treatment. In NELSON, R. and COUTO, C.G., editors: *Small animal internal medicine*, ed. 4, Elsevier, St. Louis, 1150; 2009.

EISENHAUER, E.A. *et al*. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Europ J Cancer* 45: 228, 2009.

GREGORY, K. y OGILVIE ANTHONY S. MOORE. Manejo del paciente canino oncológico. Guía práctica para la atención práctica. En: GREGORY, K. y OGILVIE, ANTHONY S. MOORE (ed.) Pérdida de la mascota y sufrimiento. Inter-Médica 2008. pp: 31-35.

LAGONI, L. *et al*. *The human-animal bond and grief*, Philadelphia, 1994, W.B. Saunders.

Lynch, S. *et al*. Development of a questionnaire assessing health-related quality-of-life in dogs and cats with cancer. *Vet Compar Oncol* 9: 172, 2011.

Manning, A. M. Physical rehabilitation for geriatric and arthritic patients. En: Millis D. L.; Levine D. y Taylor R. A. (ed.). *Canine rehabilitation and physical therapy.* Saunders. Elsevier (USA), 2004. pp: 424.

McEntee, M.C. Veterinary radiation therapy: review and current state of the art. *J Am Anim Hosp Assoc* 42: 94, 2006.

Vail, D.M. *et al*: Response evaluation criteria for peripheral nodal lymphoma in dogs (v1.0)- a veterinary cooperative oncology group (VCOG) consensus document. *Vet Compar Oncol* 8: 28, 2009.

Withrow, S.J. The three rules of good oncology: biopsy! biopsy! biopsy! *J Am Anim Hosp Assoc* 27: 311, 1991.

Capítulo 3

Charney, S.C. *et al*. Risk factors for sterile hemorrhagic cystitis in dogs with lymphoma receiving cyclophosphamide with or without concurrent administration of furosemide: 216 cases (1990-1996). *J Am Vet Med Assoc* 222: 1388, 2003.

Couto, C.G. Complications of cancer chemotherapy. En: Nelson, R. and Couto, C.G. *Small Animal Internal Medicine* (4ª ed). Elsevier, St. Louis, 2009. pp: 1159-1168.

Hosoya, K.; Lord, L.K.; Lara-Garcia, A.; Kisseberth, W.C.; London, C.A. and Couto, C.G. Prevalence of elevated alanine transaminase activity in dogs treated with CCNU (Lomustine). *Vet Comp Oncol,* 2009 Dec; 7(4): 244-55.

Kalay, N. *et al.* Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 48: 2258, 2006.

Knapp, D.W. *et al*. Cisplatin toxicity in cats. *J Vet Intern Med* 1: 29, 1988.

Mealey, K.L. and Meurs, K.M. Breed distribution of the ABCB1-1Δ (multidrug sensitivity) polymorphism among dogs undergoing ABCB1 genotyping. *J Am Vet Med Assoc* 233: 921, 2008.

Skorupski, K.A.; Hammond, G.M.; Irish, A.M.; Kent, M.S.; Guerrero, T.A.; Rodríguez, C.O. and Griffin, D.W. Prospective randomized clinical trial assessing the efficacy of denamarin for prevention of CCNU-induced hepatopathy in tumor-bearing dogs. *J Vet Intern Med*, 2011 Jul-Aug; 25(4): 838-45.

Sorenmo, K.U. *et al*. Case-control study to evaluate risk factors for the development of sepsis (neutropenia and fever) in dogs receiving chemotherapy. *J Am Vet Med Assoc* 236: 650, 2010.

Thamm, D.H. and Vail, D.M. Aftershocks of cancer chemotherapy: managing adverse effects. *J Am Anim Hosp Assoc* 43:1, 2007.

Vail, D.M. Supporting the Veterinary Cancer Patient on Chemotherapy: Neutropenia and Gastrointestinal Toxicity. *Top Comp Anim Med* 24: 133, 2009.

Weller, R.E. Intravesical instillation of dilute formalin for treatment of cyclophosphamide-induced cystitis in two dogs. *J Am Vet Med Assoc* 172:1206, 1978.

Capítulo 4

Alexander, K. *et al.* A comparison of computed tomography, computed radiography, and film-screen radiography for the detection of canine pulmonary nodules. *Vet Radiol Ultras* 53: 258, 2012.

Alvarez, F.J. *et al.* Dexamethasone, melphalan, actinomycin D, cytosine arabinoside (DMAC) protocol for dogs with relapsed lymphoma, *J Vet Intern Med* 20: 1178, 2006.

Alvarez. F.J. *et al.* Treatment of dogs with stage III hemangiosarcoma using the VAC protocol, *J Am Anim Hosp Assoc* 2013 (in press).

Carlsten, K.S. *et al.* Multicenter Prospective Trial of hypofractionated radiation treatment, toceranib, and prednisone for measurable canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med* 26: 135; 2012.

Chun, R. *et al*. Toxicity and efficacy of cisplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of canine osteosarcoma, *J Am Anim Hosp Assoc* 41: 382, 2005.

Chun, R. *Lymphoma: which chemotherapy protocol and why? Top Companion Anim Med 24:157; 2009.*

Comazzi, S. *et al*. Immunophenotype predicts survival time in dogs with chronic lymphocytic leukemia. *J Vet Intern Med* 25:100; 2011.

Couto, C.G. Clinicopathologic aspects of acute leukemias in the dog, *J Am Vet Med Assoc* 186:681, 1985.

Hahn, K.A. *et al.* Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med* 22:1301; 2008.

Hammer, A.S. *et al.* Efficacy and toxicity of VAC chemotherapy (vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide) in dogs with hemangiosarcoma, *J Vet Intern Med* 5:16, 1991.

Henry, C. and Herrera, C. Mast cell tumors in cats: Clinical update and possible new treatment avenues. *J Fel Med Surg* 15: 41; 2013.

Hershey, A. E. *et al.* Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986-1996). *J Am Vet Med Assoc,* 2000 Jan 1; 216(1): 58-61.

Hosoya, K. *et al.* COAP or UW-19 Treatment of dogs with multicentric lymphoma. *J Vet Intern Med,* 21: 1355, 2007.

Hosoya, K. *et al.* Adjuvant CCNU (lomustine) and prednisone chemotherapy for dogs with incompletely resected grade 2 mast cell tumors. *J Am Anim Hosp Assoc* 45:14; 2009.

Kiselow, M.A. *et al.* Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995-2005). *J Am Vet Med Assoc* 232:405; 2008.

LaRue, S.M. *et al.* Limb-sparing treatment for osteosarcoma in dogs, *J Am Vet Med Assoc* 195:1734, 1989.

Lascelles, B.D. *et al.* Improved survival associated with postoperative wound infection in dogs treated with limb-salvage surgery for osteosarcoma, *Ann Surg Oncol* 12: 1073, 2005.

London, C.A. *et al.* Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision. *Clin Cancer Res* 15:3856, 2009.

London, C.A. Kinase dysfunction and kinase inhibitors. *Vet Dermatol* 24: 181; 2013.

Louwerens, M. *et al.* Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era, *J Vet Intern Med* 19:329, 2005.

McMahon, M. *et al.* Adjuvant carboplatin and gemcitabine combination chemotherapy postamputation in canine appendicular osteosarcoma. *J Vet Intern Med* 25:511; 2011.

Modiano, J.F. *et al.* Distinct B-cell and T-cell lymphoproliferative disease prevalence among dog breeds indicates heritable risk, *Cancer Res* 65: 5654, 2005.

O'Brien, M.G. *et al.* Resection of pulmonary metastases in canine osteosarcoma: 36 cases, *Vet Surg* 22:105, 1993.

Phelps, H.A. *et al*. Radical excision with five-centimeter margins for treatment of feline injection-site sarcomas: 91 cases (1998-2002). *J Am Vet Med Assoc* 239:97; 2011.

Rosenberger, J.A.; Pablo, N.V. and Crawford, P.C. Prevalence of and intrinsic risk factors for appendicular osteosarcoma in dogs: 179 cases (1996-2005). *J Am Vet Med Assoc* 231: 1076, 2007.

Rowell, J.L.; McCarthy, D.O. and Alvarez, C.E. Dog models of naturally occurring cancer. *Trends Molec Med*, 17: 380; 2011.

Shaw, S.C. *et al.* Temporal changes in characteristics of injection-site sarcomas in cats: 392 cases (1990-2006). *J Am Vet Med Assoc* 234: 376; 2009.

Shrivastav, A. *et al.* Comparative vaccine-specific and other injectable-specific risks of injection-site sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc* 241:595; 2012.

Stein, T.J. *et al.* Treatment of feline gastrointestinal small-cell lymphoma with chlorambucil and glucocorticoids. *J Am Anim Hosp Assoc* 46: 413; 2010.

Wilcock, B. *et al.* Feline postvaccinal sarcomas: 20 years later. *Can Vet J* 53:430, 2012.

Willcox, J.L. *et al.* Autologous peripheral blood hematopoietic cell transplantation in dogs with B-cell lymphoma. *J Vet Intern Med* 26: 1155; 2012.

Williams, M.J. *et al*. Canine lymphoproliferative disease characterized by lymphocytosis: immunophenotypic markers of prognosis. *J Vet Intern Med* 22: 506; 2008.

La oncología veterinaria es una especialidad que avanza a pasos agigantados, lo que permite al clínico disponer cada vez de más recursos para tratar a sus pacientes, pero que, al mismo tiempo, le exige un profundo conocimiento de la materia y una actualización constante.

Para ayudar a los veterinarios en esta tarea, la obra "*Oncología canina y felina, de la teoría a la práctica*" profundiza tanto en los conocimientos básicos como en los últimos avances de la oncología, y los expone de manera didáctica y accesible. El libro también ofrece un capítulo sobre las neoplasias específicas más frecuentes en la clínica diaria, sus protocolos y tratamientos recomendados, así como diversos casos clínicos reales donde el lector podrá evaluar sus conocimientos sobre la materia. Adicionalmente, se incorpora una relación de los protocolos quimioterápicos que más se emplean en perros y gatos.

http://store.grupoasis.com

SERVET

La editorial de los veterinarios