

**COMPARACIÓN DE LA EFICIENCIA DE LA VINCRISTINA APLICADA VÍA
SUBCUTANEA VS. VÍA INTRAVENOSA RESPECTO AL TIEMPO DE
DURACIÓN DE LA INVOLUCIÓN DE LA MASA NEOPLÁSICA EN CANINOS
DIAGNOSTICADOS CON TVT DEL ALBERGUE DE ANIMALES VEREDA
JAMONDINO Y DEL CENTRO DE ZONOSIS DE LA CIUDAD DE PASTO –
COLOMBIA.**

**LUZ ANGELA DELGADO ARELLANO
CINTIA PAMELA MIDEROS LÓPEZ.**

**UNIVERSIDAD DE NARIÑO
FACULTAD DE CIENCIAS PECUARIAS
PROGRAMA DE MEDICINA VETERINARIA
SAN JUAN DE PASTO
2007**

**COMPARACIÓN DE LA EFICIENCIA DE LA VINCRISTINA APLICADA VÍA
SUBCUTANEA VS. VÍA INTRAVENOSA RESPECTO AL TIEMPO DE
DURACIÓN DE LA INVOLUCIÓN DE LA MASA NEOPLÁSICA EN CANINOS
DIAGNOSTICADOS CON TVT DEL ALBERGUE DE ANIMALES VEREDA
JAMONDINO Y DEL CENTRO DE ZONOSIS DE LA CIUDAD DE PASTO –
COLOMBIA.**

**LUZ ANGELA DELGADO ARELLANO
CINTIA PAMELA MIDEROS LÓPEZ.**

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de
Médico Veterinario**

**Presidente:
CARMENZA JANNETH BENAVIDES MELO
M.V Esp.**

**UNIVERSIDAD DE NARIÑO
FACULTAD DE CIENCIAS PECUARIAS
PROGRAMA DE MEDICINA VETERINARIA
SAN JUAN DE PASTO
2007**

“las ideas y conclusiones aportadas en la tesis de grado, son de responsabilidad exclusiva de los autores”

Artículo 1ro. Del acuerdo No. 324 de octubre 11 de 1966, emanado del honorable consejo directivo de la Universidad de Nariño.

Nota de aceptación

JOSE LUIS DIAZ PANTOJA
Jurado Delegado

CESAR HERNAN CALAD ENRIQUEZ
Jurado Evaluador

CARMENZA JANNETH BENAVIDES MELO
Presidente

San Juan de Pasto, 22 de Agosto de 2007.

Dedicatoria a:

Dios, por haber permitido que se hiciera realidad una de mis metas.

A mis padres, por su paciencia, esfuerzo y dedicación.

A Adrián, por su apoyo incondicional.

A nuestros pacientes, colaboradores silenciosos, porque aunque no tengan palabras para explicar sus padecimientos, abnegadamente soportan su dolor, esperando que personas como nosotros podamos devolverles la salud.

LUZ ANGELA DELGADO ARELLANO

Dedicatoria a:

Mi vida es corta pero hay en ella más cosas maravillosas de las que puedo contar: dos padres Jorge y Omaira, mercedores de toda mi gratitud y admiración, seres generosos, amorosos e incansables que han luchado por mis hermanos y por mí desde siempre, una familia cariñosa que ha sido mi apoyo, una vivienda apropiada, buena salud, pocos pero buenos amigos, preparación académica, incontables momentos felices y mil y mil cosas estupendas más.

Este trabajo de tesis está dedicado a Dios Padre todo poderoso, fuerza y motor de mi vida, alabo y bendigo su santo nombre, porque su amor ha llenado mi vida de éstas cosas tan extraordinarias. Él es el responsable de toda mi felicidad, su presencia ha sido constante y firme cada día de mi vida, es por eso que hoy quiero agradecerle desde el fondo de mi corazón y con toda mi alma, el hecho de haber alcanzado esta meta en mi camino; quiero agradecerle también por todos estos años de aprendizaje y experiencias, por todas las personas y pacientes que he conocido y por todos los momentos difíciles que he vivido, pues sin su misericordia hoy no podría escribir estas palabras. Su amor perfecto me ha sacado de los abismos más profundos y ha sanado mis dolores más intensos, es de Él de quien provienen todas mis capacidades y fortalezas, y es por eso que con la mayor humildad encomiendo en sus manos mi futuro y le ofrezco este trabajo de tesis como ofrenda de agradecimiento por tantas bendiciones.

“Te doy gracias, Yahveh, de todo corazón,
pues tú haz escuchado las palabras de mi boca.
En presencia de los ángeles salmodio para ti,
hacia tu santo templo me prosterno.

Doy gracias a tu nombre por tu amor y tu verdad,
pues tu promesa ha superado tu renombre.
El día en que grité, tú me escuchaste,
aumentaste la fuerza de mi alma”.

(Salmo 138, 1 – 3)

CINTIA PAMELA MIDEROS LÓPEZ

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a:

CARMENZA JANNETH BENAVIDES MELO	Médico Veterinario Esp.
JOSÉ LUIS DÍAZ PANTOJA	Médico Veterinario Esp.
CÉSAR HERNÁN CALAD ENRÍQUEZ	Médico Veterinario Esp.
ARSENIO HIDALGO TROYA	Lic. Matemáticas Esp.
HECTOR FABIO VALENCIA RÍOS	Médico Veterinario Zootecnista Esp.
IVONNE ANDREA GARCÍA BENAVIDES	Médico Veterinario.
NURY ELIZABETH LÓPEZ MIRANDA	Médico Veterinario.
ALVARO ERAZO IPIALES	Director Albergue para animales Vereda Jamondino.
JENNY ALEXANDRA ROMERO ARTURO	Médico Veterinario Esp.
JAIRO ESPAÑA	Zootecnista Esp.

Todo el personal de vigilancia y conserjes que laboran en la Clínica Veterinaria “Carlos Martínez Hoyos” de la Universidad de Nariño, por su colaboración en el desarrollo de esta tesis.

Todas las personas que influyeron con su cooperación en la culminación satisfactoria de este proyecto.

Nuestros profesores y compañeros.

CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	23
INTRODUCCIÓN	27
1. DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA	28
2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	29
3. OBJETIVOS	30
3.1 OBJETIVO GENERAL	30
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
4. MARCO TEÓRICO	31
4.1 GENERALIDADES	31
4.2 ETIOPATOLOGÍA	32
4.3 CARACTERÍSTICAS MACRO Y MICROSCÓPICAS	35
4.4 DIAGNÓSTICO	36
4.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	39

4.6 TRATAMIENTO CONVENCIONAL	39
4.6.1 Reacciones de extravasaciones con vincristina.	41
4.7 TRATAMIENTO ALTERNATIVO	44
4.8 PREVENCIÓN	47
4.9 LA VINCRISTINA	48
4.9.1 Generalidades.	48
4.9.2 Historia.	49
4.9.3 Mecanismo de acción.	49
4.9.4 Farmacocinética	50
4.9.5 Toxicidad.	51
4.9.6 Citotoxicidad.	51
4.9.7 Indicaciones.	54
4.9.8 Contraindicaciones.	54
4.9.9 Interacciones con otros fármacos.	55
4.9.10 Precauciones.	55

4.9.11 Dilución y concentración.	56
4.9.12 Protocolo quimioterápico antineoplásico para Tumor Venéreo Transmisible (TVT).	57
5. DISEÑO METODOLÓGICO	58
5.1 LOCALIZACIÓN	58
5.2 POBLACIÓN OBJETO Y MUESTRA	58
5.3 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	61
5.4 PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS DE LABORATORIO CLÍNICO, DE APLICACIÓN DEL FARMACO ANTINEOPLÁSICO Y DE ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO EMPLEADOS EN EL TRABAJO DE CAMPO	63
5.4.1 Procedimiento diagnóstico en laboratorio clínico.	63
5.4.2 Procedimientos de aplicación del fármaco antineoplásico.	64
5.4.3 Registro fotográfico de las vías de aplicación.	67
5.4.4 Biopsia.	69
6. PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	72
6.1 REGISTRO FOTOGRÁFICO DEL DIAGNÓSTICO POR CITOLOGÍA	72
6.2 REGISTRO FOTOGRÁFICO SEMANAL DE LA EVOLUCIÓN	

TUMORAL Y DE LOS NÓDULOS DE LOS PACIENTES SELECCIONADOS	76
6.2.1 Evolución Tumoral Semanal – Paciente Motas (Tratamiento vía Intravenosa).	76
6.2.2 Evolución Tumoral Semanal – Paciente Paguasi (Tratamiento vía Intravenosa).	77
6.2.3 Evolución Tumoral Semanal – Paciente Manchas (Tratamiento vía Subcutánea).	79
6.2.4 Evolución tumoral semanal – Paciente Mono (Tratamiento vía Subcutánea).	80
6.3 ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DE LAS BIOPSIAS DE PIEL Y TEJIDO SUBCUTÁNEO – PACIENTE MATÍAS	83
6.4 CLASIFICACIÓN DE LA INFORMACIÓN PROVENIENTE DE LAS MEDICIONES TUMORALES DE CADA PACIENTE	83
6.5 ANÁLISIS GRÁFICO DE LAS EVOLUCIONES TUMORALES	87
6.6 CLASIFICACIÓN DE PACIENTES SEGÚN EL PORCENTAJE DE INVOLUCIÓN DE LA MASA TUMORAL EN LOS DÍAS DE SEGUIMIENTO	89
6.7 ANÁLISIS GRÁFICO PORCENTUAL DE PACIENTES SEGÚN LA INVOLUCIÓN DE LA MASA TUMORAL	91
6.8 CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN EL NÚMERO DE DÍAS NECESARIOS PARA OBTENER LA INVOLUCIÓN TUMORAL COMPLETA	94

6.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	97
6.9.1 Primera prueba estadística: Contraste de Hipótesis – diferencia de proporciones de animales con involución tumoral completa en los grupos.	98
6.9.2 Segunda prueba estadística: Prueba de Mann-Whitney (Wilcoxon) Diferencias en el tiempo necesario para producirse la involución tumoral completa haciendo uso de las dos vías de aplicación.	99
6.9.3 Análisis de Regresión.	100
7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	105
7.1 CONCLUSIONES	105
7.2 RECOMENDACIONES	107
BIBLIOGRAFÍA	109
ANEXOS	112

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Medidas de los tumores en pacientes tratados por vía intravenosa	84
Tabla 2. Medidas de los tumores en pacientes tratados por vía subcutánea	85
Tabla 3. Superficie de los tumores semana a semana de cada paciente	86

LISTA DE CUADROS

	Pág.
Cuadro 1. Porcentaje de pacientes según la evolución de la involución de la masa neoplásica con la utilización de Vincristina vía intravenosa.	59
Cuadro 2. . Clasificación de pacientes según el porcentaje de involución de la masa tumoral en los días de seguimiento en el tratamiento intravenoso	90
Cuadro 3. Clasificación de pacientes según el porcentaje de involución de la masa tumoral en los días de seguimiento en el tratamiento subcutáneo	90
Cuadro 4. Clasificación de los pacientes según el número de días necesarios para obtener la involución tumoral completa con el tratamiento intravenoso	95
Cuadro 5. Clasificación de los pacientes según el número de días necesarios para obtener la involución tumoral completa con el tratamiento subcutáneo	96

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 01. Corte Histológico Tumor Venéreo Transmisible	36
Figura 02. Medida del ancho del tumor	61
Figura 03. Medida del largo del tumor	61
Figura 04. Frotis	64
Figura 05. Extendido	64
Figura 06. Canalización del paciente	67
Figura 07. Mezcla del medicamento con la solución salina al 0.9% dentro de la jeringa	67
Figura 08. Aplicación del medicamento	67
Figura 09. Desinfección de la zona	68
Figura 10. Formación del pliegue de piel	68
Figura 11. Introducción de la aguja en el espacio subcutáneo	68
Figura 12. Confirmación de la posición de la aguja en el espacio subcutáneo	68
Figura 13. Verificación de la no perforación de vasos sanguíneos	69
Figura 14. Depósito del medicamento	69
Figura 15. Desinfección final de sitio de aplicación	69
Figura 16. Zona de extracción biopsia de piel y tejido subcutáneo paciente Matías	71
Figura 17. Citología Paciente Pepe	72

Figura 18. Citología Paciente Tomás	72
Figura 19. Citología Paciente Motas	73
Figura 20. Citología Paciente Nina	73
Figura 21. Citología Paciente Paguasi	73
Figura 22. Citología Paciente Cindy	73
Figura 23. Citología Paciente Pinina	74
Figura 24. Citología Paciente Rocky	74
Figura 25. Citología Paciente Luna	74
Figura 26. Citología Paciente Susy	74
Figura 27. Citología Paciente Matías	75
Figura 28. Citología Paciente Manchas	75
Figura 29. Citología Paciente Mono	75
Figura 30. Citología Paciente Yayito	75
Figura 31. Tumor Inicial - Motas	76
Figura 32. Primera Semana - Motas	76
Figura 33. Segunda Semana - Motas	76
Figura 34. Tercera Semana - Motas	76
Figura 35. Cuarta Semana - Motas	77
Figura 36. Quinta Semana - Motas	77
Figura 37. Sexta Semana - Motas (Control)	77
Figura 38. Tumor Inicial - Paguasi	77
Figura 39. Primera Semana - Paguasi	77
Figura 40. Segunda Semana - Paguasi	78

Figura 41. Tercera Semana - Paguasi	78
Figura 42. Cuarta Semana - Paguasi	78
Figura 43. Quinta Semana - Paguasi	78
Figura 44. Sexta Semana- Paguasi	78
Figura 45. Tumor Inicial - Manchas	79
Figura 46. Primera Semana - Manchas	79
Figura 47. Aparición primer nódulo - Manchas	79
Figura 48. Segunda Semana - Manchas	79
Figura 49. Aparición segundo nódulo - Manchas	79
Figura 50. Tercera Semana - Manchas	80
Figura 51. Aparición Tercer nódulo - Manchas	80
Figura 52. Cuarta Semana (Control) - Manchas	80
Figura 53. Aparición Cuarto nódulo - Manchas	80
Figura 54. Tumor Inicial - Mono	80
Figura 55. Primera Semana- Mono	81
Figura 56. Aparición primer nódulo - Mono	81
Figura 57. Segunda Semana- Mono	81
Figura 58. Aparición segundo nódulo - Mono	81
Figura 59. Tercera Semana- Mono	81
Figura 60. Aparición tercer nódulo - Mono	81
Figura 61. Tercera Semana - Mono	82
Figura 62. Aparición tercer nódulo - Mono	82
Figura 63. Quinta Semana - Mono	82

Figura 64. Aparición quinto nódulo - Mono	82
Figura 65. Sexta Semana - Mono	82
Figura 66. Aparición sexto nódulo – Mono	82
Figura 67. Evolución tumoral con el uso de la vía intravenosa	87
Figura 68. Evolución tumoral con el uso de la vía subcutánea	88
Figura 69. Evolución tumoral de los pacientes con involución completa en ambos tratamientos	88
Figura 70. Evolución tumoral de los pacientes con involución incompleta en ambos tratamiento	89
Figura 71. Porcentajes de pacientes con involución completa e incompleta en el tratamiento intravenoso	91
Figura 72. Porcentajes de pacientes con involución completa e incompleta en el tratamiento subcutáneo	92
Figura 73. Porcentajes de pacientes con involución completa e incompleta independientes de la vía de administración	92
Figura 74. Porcentajes de pacientes con involución completa en la vía intravenosa y la subcutánea	93
Figura 75. Porcentajes de pacientes con involución incompleta en la intravenosa y subcutánea	93
Figura 76. Porcentajes de pacientes con involución completa e incompleta según la vía de administración	94
Figura 77. Análisis gráfico de los pacientes según el número de días necesarios para obtener la involución tumoral completa	97
Figura 78. Gráfica medida tumor inicial Vs. medida tumor final	102
Figura 79. Gráfica medida tumor inicial Vs. número de días necesarios para obtener la involución completa	103

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Formato de seguimiento de pacientes – Pepe	113
Anexo B. Formato de seguimiento de pacientes – Tomás	114
Anexo C. Formato de seguimiento de pacientes – Motas	115
Anexo D. Formato de seguimiento de pacientes – Paguasi	116
Anexo E. Formato de seguimiento de pacientes – Cindy	117
Anexo F. Formato de seguimiento de pacientes - Pinina	118
Anexo G. Formato de seguimiento de pacientes – Nina	119
Anexo H. Formato de seguimiento de pacientes – Yayito	120
Anexo I. Formato de seguimiento de pacientes – Luna	121
Anexo J. Formato de seguimiento de pacientes – Rocky	122
Anexo K. Formato de seguimiento de pacientes – Susy	123
Anexo L. Formato de seguimiento de pacientes – Matias	124
Anexo M. Formato de seguimiento de pacientes – Mono	125
Anexo N. Formato de seguimiento de pacientes – Manchas	126
Anexo Ñ. Tabla de conversión de peso a área de superficie corporal	127
Anexo O. Artículo “Uso de vincristina por vía subcutánea en tratamiento de TVT”	128

GLOSARIO

AGENTE ETIOLÓGICO: factor ambiental de origen biológico, físico o químico que provoca un desequilibrio funcional o una lesión.

ALOGÉNICO: referente a animales genéticamente distintos, pero de la misma especie.

ALTERACIÓN O TRASTORNO: cambio o modificación respecto a lo normal.

ASESINAS NATURALES (NK), CÉLULAS: linfocitos granulares grandes que se encuentran en individuos normales no sensibilizados y que son capaces de ejercer un efecto citotóxico sobre células tumorales y células infectadas por virus.

BIOPSIA: estudio histológico o citológico de un fragmento de tejido obtenido de un ser vivo.

CITOSTÁTICO, CA: dicho de un medicamento que frena la proliferación celular, por lo que se usa en tratamientos antitumorales.

COMPLEJO DE HISTOCOMPATIBILIDAD MAYOR (MHC): región génica que contiene los genes que codifican gran parte de las moléculas de histocompatibilidad; contiene genes de respuesta inmunitaria y genes que codifican componentes del sistema del complemento y liberan proteínas.

DIAGNÓSTICO: identificación del proceso o enfermedad específica.

ENFERMEDAD: es el desequilibrio funcional del organismo de un individuo por agresión de un agente externo o por alteración del organismo mismo, que no ha podido ser compensado por los mecanismos de homeostasia.

HOMEOSTASIA: es la capacidad de los organismos de conservar las constantes fisiológicas dentro de un margen estrecho, ante cambios y agresiones procedentes del ambiente, por medio de sistemas y órganos que poseen para tal efecto.

INMUNOSUPRESIÓN: inhibición del sistema inmunitario, por efecto de fármacos u otros factores.

LESIÓN: alteración morfológica, macro o microscópica de un tejido.

LESIÓN PATOGNOMÓNICA: alteración morfológica específica y exclusiva de una enfermedad.

METÁSTASIS: es el desprendimiento de células malignas de la neoplasia primaria, las cuales producen invasión local o penetración en vasos sanguíneos o linfáticos y formación de émbolos. Las células neoplásicas que constituyen el émbolo pueden detenerse en vasos pequeños, en sitios muy distantes, atravesar la pared vascular, invadir localmente y proliferar.

NEOPLASIA: proliferación anormal de tejido nuevo, caracterizado por un crecimiento no controlado que no tiene punto final esperado y que es agresivo para el huésped.

NÓDULO: Infiltrado de células inflamatorias o neoplásicas, más o menos circunscrita que se extiende en capas más profundas de la piel. Normalmente no afecta a la superficie cutánea siendo explorado por palpación, percibiéndose una masa firme inserta dentro de la piel.

PATOGENIA: estudio del desarrollo de una enfermedad, desde su inicio hasta su resolución.

PATOLOGÍA: es la ciencia que estudia la causa y el desarrollo de los cambios estructurales y funcionales que ocurren en los organismos enfermos.

PRONÓSTICO: predicción del tipo de resolución de una enfermedad.

RESOLUCIÓN: terminación de una enfermedad que puede culminar en recuperación total, recuperación parcial o muerte.

SALUD: son los procesos vitales que transcurren dentro de normas controladas por la homeostasis y los mecanismos de defensa. También se define como el estado de funcionamiento armónico de todo el organismo de un individuo vivo.

SARCOMA: tumor que surge de las células de origen mesodérmico.

SIGNO: es toda manifestación de enfermedad, perceptible por el médico a través de la exploración clínica.

SINTOMA: es la manifestación de enfermedad perceptible solo por el paciente.

TUMOR: aumento de tamaño, de una masa o de un nódulo localizado.

VESICANTE: dicho de una sustancia que produce ampollas en la piel.

RESUMEN

El presente trabajo se realizó en las instalaciones de la Clínica Veterinaria “Carlos Martínez Hoyos” de la Universidad de Nariño, albergue de animales vereda de Jamondino y centro de Zoonosis de la ciudad de Pasto. Se trataron con Sulfato de Vincristina 14 pacientes caninos, machos y hembras diagnosticados con Tumor Venéreo Transmisible (TVT); en 7 de ellos se utilizó la vía intravenosa y en los 7 restantes la vía subcutánea. El tiempo de tratamiento fue de 6 semanas (48 días) máximo para cada animal, realizando una aplicación semanalmente.

En este trabajo, cuyo carácter es prospectivo, se destaca la comprobación de la utilización de la Vincristina por vía subcutánea, como una vía eficaz en el tratamiento del TVT y su confirmación como una alternativa para la aplicación de este medicamento, planteamiento ya postulado anteriormente por autores argentinos y mexicanos. Se evaluó la eficiencia de cada vía de administración teniendo en cuenta el tiempo necesario para obtener la involución total de la masa tumoral de cada paciente. Para recolectar la información necesaria en este estudio, se realizaron mediciones, fotografías e inspecciones del tumor en cada canino. Adicionalmente se hicieron controles diarios del sitio de aplicación en el grupo tratado por vía subcutánea y de esta forma se determinó la reacción producida post aplicación de la Vincristina. Después de haber realizado el respectivo análisis de los datos obtenidos durante el trabajo de campo, se concluyó que no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto el tiempo de involución de la masa neoplásica haciendo uso de cualquiera de las vías. Además se determinó que la reacción del medicamento en piel, con la utilización de la vía subcutánea podría estar ligada a diferentes factores como la edad, la nutrición, el estado endocrinológico, la presencia de hongos, ectoparásitos y bacterias en la piel, y condición inmunológica del paciente.

La experiencia obtenida durante el desarrollo de esta tesis deja en evidencia diferentes aspectos de la práctica médica en cuanto a la aplicación de éste medicamento se refiere, por ejemplo, con la vía subcutánea se facilita el manejo de pacientes indóciles, desnutridos, con venas de difícil acceso y con propietarios de recursos económicos limitados, pero a su vez fueron evidentes respuestas no deseables en algunos animales, como autolaceraciones por prurito moderado a intenso, dolor e incomodidad leves que conllevan a irritación y exudado del área afectada, e inclusive puede afectarse la estética del animal debido al nódulo que se forma en el sitio de aplicación y el cual es de permanencia variable; teniendo en cuenta lo anterior es difícil determinar el sitio ideal de aplicación del medicamento, en donde el paciente no tenga posibilidades de lacerarse. En contraste con esto,

el uso adecuado de la vía intravenosa no provoca reacciones pruriginosas en el área de aplicación que conlleven a lesiones por rascado, y no origina nódulo un localizado, pero tiene mayores costos debido a la utilización de un número superior de materiales, y el procedimiento de canalización en general es complicado en animales desnutridos, deshidratados, obesos, y de temperamento nervioso y/o agresivo.

De acuerdo a los resultados encontrados en el estudio y teniendo en cuenta las bondades y perjuicios de cada una de las vías de administración, se deja a consideración del médico veterinario tratante, la elección de cualquiera de ellas para la aplicación de Vincristina en el tratamiento del Tumor Venéreo Transmisible.

ABSTRACT

This research project was developed at the “Carlos Martínez Hoyos” Veterinary clinic at the Nariño University with the cooperation of the animal shelter located in Jamondino Village and the Zoonosis Center at the Pasto city.

Fourteen canines between males and females were controlled with a medical treatment due to they were diagnosed with a venereal tumour disease (TVT) this process needed the use of Vincristina.

Seven canines were treated through intravenous form and seven canines were treated through subcutaneous form. The time of the medical treatment was six weeks (48 days) for each animal, applying a dose weekly. For developing this research project a prospective design was chosen and it was oriented toward the test of Vincristina through subcutaneous form as an effective mean in the treatment against venereal tumour disease (TVT), and it is possible applications in the veterinary field for the treatment of this disease above mentioned. Especially when relevant authors from Mexico and Argentina have studied the use of this medical treatment with significant results, it is important to notice each day in the application of Vincristina were tested, bearing in mind, the necessary time for getting the involution of the tumour from each animal.

For collecting the necessary information for this research project, measurements, photographies, and the tumour inspections in each animal were developed. Moreover, daily controls on the application area were necessary.

These controls were made with the group of animals that used the subcutaneous form. As a result it was possible to determine the level of reaction after the use of Vincristina.

After the respective analysis of data the main conclusion was that were no significative differences regarding to the time of the tumours involution on the animals at the moment to use any of both methods already mentioned.

However it was possible to determine that the reaction of the medical treatment used over the animal's skin through subcutaneous form was related to different

factors such as age, nutrition, endocrinological conditions, the presence of fungus, ectoparasites, bacteria on the animal's skin and the immunological condition in the canines.

The development of this current project showed that through the use of subcutaneous treatment with Vincristina can help to handle animals with different kinds of problems such as: behavior problems, bad nutrition, difficult access to veins and animal's owners with economical limitations.

Nevertheless, there were some negative reactions such as self lacerations with pruritus, ache usually weak and the application area exudes, even the physical condition of each animal can be affected. According to these latest reasons, it is difficult to determine the perfect place for applying this medical treatment.

On the other hand, the adequate use of intravenous form, does not produces pruritus on the application area, however, this last method it is a quite expensive due to the use of several medical instruments. In addition of the complication at the moment of locating the veins in animals with a bad or low nutrition, dehydration, obesity or with aggressive or nervous temper.

According to the results found in this research project and taking into consideration the pros and cons of each methodology for application of the medical treatment, it is important to recognize that each Veterinarian can choose the viable way to apply the Vincristina in the treatment of venereal tumour disease (TVT).

INTRODUCCIÓN

El Tumor Venéreo Transmisibile (TVT) es una enfermedad de hallazgo común en los consultorios veterinarios de nuestra ciudad, presentándose con mayor frecuencia en perros callejeros o en caninos domésticos que tienen acceso ilimitado al contacto con individuos portadores de TVT, siendo de esta forma altamente probable el contagio por monta directa, lamido u olfateo de lesiones tumorales.

Tradicionalmente el tratamiento de elección para el Tumor Venéreo Transmisibile es la Vincristina aplicada vía intravenosa, el cual a pesar de su eficacia presenta algunos inconvenientes con respecto a su administración, particularmente en caso de que este se extravase, momento en el que se producen graves reacciones de necrosis tisular; este riesgo aumenta cuando el paciente es indócil, geriátrico, esta deshidratado, desnutrido, obeso, o presenta flebitis traumática.

Debido a esto, en los últimos cinco años, se han venido desarrollando pruebas experimentales, que proponen la aplicación de la Vincristina por vía subcutánea, ya que de esta manera se evita el peligro de extravasación en dicho tipo de pacientes y además se disminuyen los costos de los materiales de aplicación y tranquilización. Los resultados de estos estudios fueron positivos, demostrando que la Vincristina aplicada por esta vía, es efectiva para el tratamiento del TVT y no ocasiona mayores perjuicios en la piel y tejido subcutáneo, al contrario de lo que sucede en caso de extravasación.

Conociendo lo anterior, este trabajo de tesis tiene como principal objetivo comparar la eficiencia de estas dos vías de aplicación en cuanto al tiempo de involución completa de la masa tumoral, y de este modo lograr dar una recomendación precisa y con argumentos científicos válidos, que le permitan al medico veterinario hacer una elección conveniente según su criterio y dependiendo del caso clínico en particular.

1. DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

Alrededor del mundo, en Colombia y en el Departamento de Nariño, es bastante común la diagnosis de Tumor Venéreo Transmisible (TVT) entre la población canina, lo que inmediatamente supone por parte del Médico Veterinario, la instauración de un tratamiento que incluya un medicamento antineoplásico de elección en estos casos, como lo es la Vincristina, mezclada con agua destilada o solución de Ringer y administrada vía intravenosa a través de un catéter intravenoso plástico, tratamiento que generalmente tiene una duración de cuatro a seis semanas. Con frecuencia, dicha medida terapéutica resulta difícil de administrar, debido al temperamento agresivo de algunos pacientes, que pone en riesgo la integridad física del Médico Veterinario y del propietario.

De ésta forma además de problemático, el tratamiento se torna aún más costoso, puesto que las dificultades en el manejo del paciente, resultan muchas veces en la utilización de dosis extras del antineoplásico en cuestión y de catéteres intravenosos adicionales, lo que conlleva a mayores inversiones monetarias por parte del propietario; debido a esto, autores como Gómez Cancino, De La Torre, Lombino y Romero, realizaron estudios experimentales en donde se implementó la vía subcutánea como una nueva alternativa a la forma tradicional de administración de la Vincristina para el tratamiento del TVT canino, obteniéndose muy buenos resultados en cuanto a la eficacia terapéutica del medicamento, además se encontraron múltiples beneficios como lo son la disminución en costos del tratamiento, rapidez y comodidad en la administración del fármaco en pacientes indóciles y geriátricos, que corren riesgos con la tranquilización, cardiopatas y pacientes con flebitis traumática. También posee mayor practicidad para aplicaciones a nivel de campo.

Sumado a esto, actualmente en nuestro medio, en Colombia y en el mundo, no se han implementado estudios que busquen establecer si la Vincristina, pudiera ser igualmente eficiente en términos de tiempo de resolución del TVT, comparando la vía de administración endovenosa con la subcutánea. Conociendo que la Vincristina es efectiva siendo aplicada por vía subcutánea, la justificación de éste proyecto se enmarca dentro de la necesidad de realizar un estudio que registre con exactitud la diferencia de tiempo promedio de resolución del cuadro de TVT, entre pacientes tratados con éste medicamento haciendo uso de la vía subcutánea y los que lo recibieron por vía endovenosa y de esta forma obtener una base confiable para que en un futuro según el criterio del médico veterinario se pueda elegir cualquiera de las dos vías de administración de la Vincristina en el tratamiento del Tumor Venéreo Transmisible canino.

2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cual es la eficiencia de la Vincristina con respecto al tiempo de duración de involución del TVT, aplicada por vía subcutánea en comparación con la aplicada por vía intravenosa, en 14 pacientes caninos del Albergue de animales vereda Jamondino y del Centro de Zoonosis de la ciudad de Pasto – Colombia?

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Comparar la eficiencia de la Vincristina aplicada por vía subcutánea Vs vía intravenosa con respecto al tiempo de duración de la involución de la masa neoplásica en pacientes caninos diagnosticados con TVT del Albergue de animales vereda Jamondino y del Centro de Zoonosis de la ciudad de Pasto – Colombia.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Recopilar los datos arrojados de las mediciones periódicas de las masas tumorales en los pacientes tratados con Vincristina por vía Intravenosa y los tratados por vía Subcutánea, para posteriormente sistematizarlos y expresarlos porcentualmente.
- Documentar el número exacto de semanas requeridas para obtener la involución completa de la masa tumoral en el grupo de pacientes tratados con Vincristina por vía Intravenosa y el grupo de pacientes tratados con Vincristina por vía Subcutánea.
- Cotejar los tiempos de resolución del TVT tratado con Vincristina Subcutánea en los estudios experimentales del extranjero, con los tiempos obtenidos en el trabajo de campo del presente proyecto.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 GENERALIDADES

Martins, Ferreira y Gobello mencionan:

El Tumor venéreo transmisible (TVT), también conocido como sarcoma infeccioso, granuloma venéreo, linfosarcoma transmisible o tumor de Sticker, es un tumor retículo-endotelial benigno del perro que afecta sobre todo a los órganos genitales externos y ocasionalmente a los genitales internos. Como es generalmente transmitido durante el coito aparece principalmente en animales jóvenes sexualmente maduros. El TVT además afecta a cánidos salvajes. Las células del tumor venéreo transmisible contienen un número anormal de cromosomas, que oscila entre 57 y 64 con un promedio de 59, en contraste con el número normal de cromosomas de la especie que es de 78. Las características antigénicas de la superficie de sus células sugieren que todos los TVT se originan a partir de un tumor canino único original. La capacidad de respuesta inmunológica del hospedador tiene un papel decisivo en la expansión de estos tumores con un incremento en la severidad observada en los animales inmunológicamente comprometidos.

A pesar de que el TVT tiene una distribución cosmopolita, es más frecuentemente hallado en zonas tropicales y subtropicales. En Sur América se encuentra frecuentemente en áreas urbanas con grandes poblaciones de perros vagabundos¹.

“Podemos circunscribir la población de riesgo a, perros callejeros, perros confinados en refugios, criaderos, es decir donde los perros se encuentran en gran número”².

¹ MARTINS MELLO, M.I; FERREIRA DE SOUZA, F Y GOBELLO, C. Tumor Venéreo Transmisible Canino: Etiología, patología, diagnóstico y tratamiento. [en línea]. 25 de Abril de 2005. [citado 16 de octubre de 2006] http://www.ivis.org/advances/Concannon/gobello2_es/chapter.asp?LA=2.

² TRICCA, Guillermo. Tumor Venéreo Transmisible. [en línea] 7 de Abril de 2003. [citado 14 de octubre de 2006] <http://www.portalveterinaria.com/modules.php?name=Articles&file=article&sid=180>.

“La prevalencia del TVT parece variar bastante con la localización geográfica. Fue comunicado en muchos países a través de todo el mundo. Afectan a cualquier raza, aunque los animales jóvenes en etapa reproductiva mayores de entre 18 y 20 KPV y las hembras son más susceptibles de contagio”³.

La ciudad de San Juan de Pasto, no es la excepción, lo cual aporta una justificación extra al objetivo de conocer más a fondo las opciones de soluciones médicas a esta enfermedad.

4.2 ETIOPATOLOGÍA

Martins, Ferreira y Gobello afirman que:

El TVT canino fue descrito inicialmente por Novinsky en 1876, quien demostró que el tumor podía ser transplantado desde un hospedador susceptible a otro hospedador a través de la inoculación a este último con células tumorales. Las inclusiones citoplasmáticas halladas en las células tumorales causaron el que esta neoplasia se atribuyera a agentes de tipo viral por algunos autores, a pesar de que el tumor no pudo ser consistentemente transmitido a través de extractos libres de células.

Actualmente, el consenso es que el TVT se desarrolla a partir de transplantes de células alogénicas y que las células anormales neoplásicas son los vectores de transmisión. La exfoliación y el transplante de células neoplásicas durante el contacto físico es la principal modalidad de transmisión sobre la mucosa genital, haciendo posible, a través del lamido de los genitales afectados, la transmisión sobre la mucosa nasal y oral. La implantación del tumor se facilita por la presencia de cualquier lesión en la mucosa o por la pérdida de integridad de la misma⁴.

³ BOSCOS, C. M. y VERVERIDIS, H.N. Canine TVT: Clinical Findings, Diagnosis and Treatment. [en línea]. Octubre 2004 [citado 16 de septiembre de 2006]
<http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2004&PID=8752&O=Generic>.

⁴ MARTINS MELLO, M.I; FERREIRA DE SOUZA, F Y GOBELLO, C., Op. Cit.

Tricca señala:

Existen cuatro formas de transmisión de este tumor:

- Directa
- Auto trasplante
- Vectores
- Quirúrgica ⁵.

Martins, Ferreira y Gobello dicen:

El crecimiento del tumor comienza entre 15 y 60 días después de la implantación. Los TVT pueden crecer en forma lenta e impredecible durante años o ser invasivos y eventualmente transformarse en malignos y formar metástasis. Los TVT son tumores inmunogénicos, y se demostró que el sistema inmune del hospedador desempeña un papel decisivo en inhibir el crecimiento tumoral y en la producción de metástasis. En perros jóvenes o aquellos con compromiso del sistema inmune, los tumores pueden tener una mayor tendencia a sufrir metástasis. En un estudio se observó que las metástasis eran más frecuentes en machos (16%) que en hembras (2%). Las metástasis se comunicaron en menos de un 5 - 17 % de los casos.

Las mismas se describieron en el tejido subcutáneo, la piel, los ganglios linfáticos, los ojos, las amígdalas, el hígado, el bazo, la mucosa oral, la hipófisis, el peritoneo, el cerebro, y la médula ósea. La aparición de lesiones extragenitales ha sido informada tanto aislada como en asociación con las lesiones genitales. Sin embargo, en una comunicación se sugiere que en la mayoría, sino en todos los casos, estos son secundarios a lesiones genitales, ya que en más de 500 casos con focos de neoplasias localizadas en los órganos genitales se pudieron detectar siempre en los casos donde las lesiones extragenitales estaban presentes. A pesar de que la remisión espontánea se describió en el trasplante experimental, esto no se ha confirmado en casos naturales ⁶.

⁵ TRICCA, Guillermo, Op.cit.

⁶ MARTINS MELLO, M.I; FERREIRA DE SOUZA, F Y GOBELLO, C., Op. Cit.

Grant indica:

...en perros de experimentación, este tumor es de naturaleza benigna y en muchas ocasiones regresa de forma espontánea. Sin embargo en los casos de presentación natural son frecuentes las metástasis y se desconoce la existencia de remisiones espontáneas por lo que se indica su tratamiento en todos los casos ⁷.

Martins, Ferreira y Gobello aseveran:

Estudios inmunológicos han demostrado que el tumor es transplantado a través de barreras de complejos principales de histocompatibilidad (CMH). En muestras de suero de caninos con TVT se hallaron inmunocomplejos relacionados. Las células tumorales en fase de crecimiento rápido no expresan antígenos de histocompatibilidad tipo I y II, mientras un 30% a 40% de las células en la fase inicial de regresión expresan ambos tipos de antígenos. Esta diferencia puede ser la responsable de una respuesta inmune adicional de parte del hospedador, acelerando la regresión del tumor.

Asimismo se han encontrado diferencias en los tipos celulares entre los períodos de progresión del tumor. Los tumores en fase de crecimiento progresivo presentan células redondas con microvellosidades, mientras que los tumores en regresión presentan células transicionales más bien fusiformes. Además, los tumores en regresión poseen mayor número de linfocitos T. Se cree que sustancias secretadas por los linfocitos infiltrantes son las responsables de la regresión tumoral mediante la inducción de diferenciación celular ⁸.

Tizard menciona:

El sarcoma venéreo transmisible de los perros es una neoplasia que se transmite entre los animales por medio de transplante. Para colonizar con éxito a un nuevo huésped, debe ser capaz de establecerse a pesar de una fuerte incompatibilidad histológica. No siempre da resultado y a veces después de una fase de crecimiento inicial el tumor entra en regresión y es eliminado.

⁷ GRANT D.I. Manuales clínicos veterinarios: Enfermedades de la piel en perros y gatos. Segunda Edición. Mexico, Mexico: Editorial Mc. Graw Hill Interamericana de España, 1997. p 146.

⁸ MARTINS MELLO, M.I; FERREIRA DE SOUZA, F Y GOBELLO, C., Op. Cit.

Sin embargo, en los perros inmunosuprimidos ocurren metástasis letales. El análisis de la expresión de antígenos del complejo de histocompatibilidad mayor en estas células tumorales muestra que no expresan inmunoglobulina β_2 . Por consiguiente, no se ensamblan antígenos del MHC clase I en la superficie celular. Los perros expuestos, hayan o no desarrollado una neoplasia progresiva, producen anticuerpos contra las células tumorales, si bien el suero de los perros con tumores en regresión es más eficaz para inhibir el crecimiento tumoral. Cuando los perros receptores se encuentran en inmunosupresión, se intensifica la tendencia al desarrollo de tumoraciones malignas ⁹.

“Otra característica interesante en este tumor es la inmunidad que confiere al animal, ya que este queda inmune a implantaciones subsecuentes cuando ha tenido un tumor venéreo transmisible que ha degenerado” ¹⁰.

4.3 CARACTERÍSTICAS MACRO Y MICROSCÓPICAS

Martins, Ferreira y Gobello afirman:

Las masas tumorales se presentan pequeñas, rosadas a rojas, de 1 mm a 3 mm de diámetro hacia las 2 a 3 semanas después del transplante. Las lesiones iniciales son superficiales, dermoepidermales o pedunculadas.

Luego, estos nódulos múltiples se unen formando masas más grandes, rojas, hemorrágicas, con aspecto de coliflor y frágiles. El tamaño de estas masas puede ser de 5 cm a 7 cm de diámetro que luego progresa hacia la profundidad de la mucosa como lesiones multilobulares subcutáneas con diámetros que pueden exceder los 10 - 15 cm. Los tumores sangran fácilmente y a medida que crecen, generalmente se ulceran y se contaminan.

⁹ TIZARD, Ian. Inmunología Veterinaria. Quinta Edición. México, México: McGraw-Hill Interamericana de España, 1998. p. 365

¹⁰ TRIGO TAVERA, Francisco y MATEOS POUMIAN, Armando. Patología General Veterinaria. Segunda Edición. México, Mexico: McGraw-Hill Interamericana de España, 1993. p.213.

El examen citológico revela la presencia de células redondas a ligeramente poliédricas con citoplasma eosinófilo vacuolado, un núcleo redondo hipercromático con un nucleolo y moderado número de figuras mitóticas. El tamaño del núcleo es mayor en relación al citoplasma.

Histológicamente, el TVT está compuesto por un tejido homogéneo con una masa compacta de células de origen mesenquimatoso y con bordes que no pueden ser fácilmente diferenciados. Frecuentemente se encuentra una infiltración de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. El TVT debe ser diferenciado de los mastocitomas, histiocitomas o linfomas malignos ¹¹.

El aspecto histológico del tumor venéreo transmisible se detalla en la figura 01.

Figura 01. Corte Histológico Tumor Venéreo Transmisible



Fuente: TRIGO TAVERA, Francisco y MATEOS POUMIAN, Armando. Patología General Veterinaria. Segunda Edición. México, México: McGraw-Hill Interamericana de España, 1993. Sección de láminas en color.

4.4 DIAGNÓSTICO

“Los signos clínicos varían de acuerdo a la localización de los tumores” ¹².

¹¹ MARTINS MELLO, M.I; FERREIRA DE SOUZA, F Y GOBELLO, C., Op. Cit.

¹² Ibid.

Tricca señala:

El tumor venéreo transmisible tiene dos formas de presentación clínica:

- Genital:

Machos: En el fórnix y prepucio peneano. En el pene lo encontramos en el glande o caudal al mismo, y en el prepucio lo encontramos desde el fórnix al orificio prepucial. Debe exteriorizarse el pene para poder visualizarlo.

Hembras: en el vestíbulo vaginal, para poder visualizarlo se requiere distender los labios vulvares.

- Extragenital:

Las formas de presentación incluyen: intranasal, cavidad oral (labios y lengua), ojo (esclerótica y cámara anterior del ojo) y piel ¹³.

Martins, Ferreira y Gobello dicen:

Los perros con localizaciones tumorales en el aparato genital presentan descargas hemorrágicas. En los machos, las lesiones generalmente se localizan cranealmente sobre el glande del pene, sobre la mucosa prepucial o sobre el bulbo del glande. Las masas tumorales generalmente salen desde el prepucio y la fimosis puede ser una complicación. La descarga puede ser confundida con aquellas que se presentan en la uretritis, cistitis o prostatitis. La participación de ganglios linfáticos regionales es frecuente en los machos con tumores de gran tamaño ¹⁴.

¹³ TRICCA, Guillermo, Op.cit.

¹⁴ MARTINS MELLO, M.I; FERREIRA DE SOUZA, F Y GOBELLO, C., Op. Cit.

Tricca indica:

Los machos que concurren a consulta lo hacen porque el propietario nota una zona hinchada o prominente en la zona peneana, o porque presenta hemorragias o pérdidas sanguinolentas por el pene, en forma continua.

Esta descarga anormal en general no esta asociada con la micción, a pesar de que en muchas ocasiones, la queja es que el paciente orina con sangre o presenta dificultad a la micción, lo que evidencia una disuria, pues la tumoración ocluye la uretra peneana ¹⁵.

Martins, Ferreira y Gobello aseveran:

En las hembras los tumores son de tamaño similar al que aparece en los machos y pueden localizarse en el vestíbulo y /o sobre la porción caudal de la vagina, saliendo de la vulva, y frecuentemente causan una deformación sobre la región perineal. Sólo muy raramente, interfieren con la micción. Puede aparecer una descarga hemorrágica vulvar considerable y ser causa de anemia si la descarga persiste. Esta descarga puede atraer a los machos y hacer que los propietarios la confundan con un estro en el animal. Es poco frecuente que el TVT se localice en el útero.

En los casos de localización extragenital del TVT, el diagnóstico clínico es frecuentemente más complejo debido a que este causa una variedad de signos dependiendo de la localización anatómica del tumor, por ejemplo estornudos, sangrado por goteo por nariz, lagrimeo, halitosis y pérdida dentaria, exoftalmia, protuberancias en la piel, deformación facial u oral y agrandamiento de los ganglios linfáticos regionales.

El diagnóstico definitivo se basa en el examen físico y los hallazgos citológicos típicos del TVT en células exfoliadas obtenidas por hisopados, aspiraciones con aguja fina o improntas de células tumorales ¹⁶.

¹⁵ TRICCA, Guillermo, Op.cit.

¹⁶ MARTINS MELLO, M.I.; FERREIRA DE SOUZA, F Y GOBELLO, C., Op. Cit.

“En el plano histológico los TVT recuerdan a otros tumores de células redondas y pueden no ser reconocidos como una entidad distintiva por un patólogo humano”¹⁷.

4.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Tricca menciona:

Debe diferenciarse de otras tumoraciones que afectan los genitales externos. En la vagina se observan leiomiomas o tumores epiteliales malignos y en la mucosa peneana pueden presentarse también tumores epiteliales malignos. En las presentaciones extragenitales es necesario diferenciarlos principalmente del histiocitoma, mastocitoma o linfosarcoma. El examen clínico cuidadoso, la revisión de los antecedentes y los resultados obtenidos de la citopatología o histopatología guían hacia el diagnóstico correcto¹⁸.

Otros diagnósticos diferenciales son:...“el prolapso uretral y la balanopostitis”¹⁹.

4.6 TRATAMIENTO CONVENCIONAL

Nelson y Couto afirman:

Los TVT son sensibles a varios productos antitumorales. Empero, la vincristina, una vez/semana como agente único es de eficacia extrema, escasa toxicidad extrema y financieramente aceptable para muchos propietarios. Desaparecido el tumor se dan dos tratamientos más. La extensión total de la terapia es de cuatro a seis semanas.

¹⁷ NELSON, Richard W y COUTO, C. Guillermo. Pilares de Medicina Interna en Animales Pequeños. Buenos Aires, Argentina: Editorial Inter-Médica, 2005. p. 669.

¹⁸ TRICCA, Guillermo, Op.cit.

¹⁹ MORGAN, Rhea V; BRIGHT, Ronald M. y SWARTOUT, Margaret S. Clínica de Pequeños Animales. 4 edición. Madrid, España: ELSEVIER España –SAUNDERS, 2004. p. 605.

La remisión completa se alcanza en más del 90% de los perros tratados con vincristina y por lo usual se mantienen libres de enfermedad ²⁰.

Martins, Ferreira y Gobello señalan:

Varios tratamientos para el TVT incluyen cirugía, radioterapia, inmunoterapia, bioterapia y quimioterapia. La cirugía ha sido ampliamente utilizada para el tratamiento de pequeños tumores localizados, a pesar de que la recurrencia puede ser tan alta como un 50 - 68% en casos de tumores grandes e invasivos. La contaminación del sitio de cirugía con células del TVT es también una fuente de recurrencia. Los tumores venéreos transmisibles son radiosensibles y el ortovoltage, así como el cobalto, se han utilizado para este propósito.

Se ha informado de estudios bioterapéuticos. La aplicación intratumoral del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) se utilizó por 3 semanas con éxito esporádico. Se describieron recurrencias después de la inmunoterapia usando proteína A del Staphylococcus, BCG o una vacuna hecha a base de células tumorales. La bioterapia resultó desafortunadamente en un alto grado de recurrencia.

La quimioterapia demostró ser la terapia más eficaz y práctica, con el sulfato de vincristina como el fármaco usado con mayor frecuencia. La vincristina (Oncovin®, Lily), se administra endovenosa semanalmente a la dosis de 0.5 a 0.7 mg/m² de superficie corporal o de 0.025 mg/kg ²¹.

“Los tratamientos del tumor venéreo transmisible en caninos pueden ser administrados en dosis de 0.5 a 0.75 mg/m² (vía endovenosa) durante seis semanas (ó 0.025mg/kg o máximo 1mg/m² (vía endovenosa) cada 7 días durante 3 a 6 semanas)” ²².

²⁰ NELSON, Richard W y COUTO, C. Guillermo, Op.cit.,p.669.

²¹ MARTINS MELLO, M.I; FERREIRA DE SOUZA, F Y GOBELLO, C., Op. Cit.

²² RODOSKI, Suely y BARBOSA DE NARDI, Andriago. Quimioterapia Antineoplásica em cães e gatos. Primera edición. Curitiba, Brasil: Editora Maio. 2004. p. 98 – 102, 190

Martins, Ferreira y Gobello dicen:

La involución de las lesiones es gradual, a pesar de que es particularmente notoria y significativa en el comienzo del tratamiento. La remisión completa generalmente ocurre en más del 90% de los casos tratados (observación no publicada). Un grado de curación aproximado al 100% se alcanza en casos tratados en las fases iniciales de progresión, especialmente en casos de menos de 1 año de duración, e independientemente de la presencia o no de metástasis.

En los casos de mayor duración se requieren períodos más prolongados de terapia, y la tasa de curación es menor. Además se puede esperar la aparición de efectos colaterales.

Los agentes citostáticos como la vincristina, pueden causar mielosupresión y efectos gastrointestinales resultando en leucopenia y vómitos en un 5 a 7% de los pacientes. Además se ha descrito paresia como otro efecto colateral debido a neuropatía periférica. Se recomienda, por lo tanto, un conteo completo de leucocitos previo a cada administración. Cuando el conteo de leucocitos está por debajo de 4,000 mm³ la administración futura debe ser pospuesta por 3 a 4 días y la dosis de vincristina puede ser reducida a 25% de la dosis inicial. La complicación más frecuente del tratamiento con vincristina es la aparición de lesiones tisulares locales causadas por extravasación de la droga durante la aplicación endovenosa resultando en el desarrollo de lesiones necróticas con costras ²³.

4.6.1 Reacciones de extravasaciones con vincristina. Al respecto varios autores afirman lo siguiente:

“Debe existir un protocolo de extravasaciones en la sala de terapia, donde se señale los signos y síntomas, característicos de los productos vesicantes o irritantes y las medidas a aplicar” ²⁴.

²³ MARTINS MELLÓ, M.I; FERREIRA DE SOUZA, F Y GOBELLO, C., Op. Cit.

²⁴ MARTIN P, RICARDO H. Manejo Racional de la Terapia Oncológica. [en línea]. febrero 5 de 2006. [citado 16 de octubre de 2006] <http://www.mevepa.cl/modules.php?name=News&file=article&sid=382>.

“Muchos agentes quimioterapéuticos son vesicantes. La extravasación puede producir una necrosis tisular suficiente para causar la pérdida de una extremidad. El animal puede o no mostrar molestias durante la extravasación. Tras el incidente, existe dolor y tumefacción en el lugar de la extravasación, seguido de una lesión que no cicatriza durante 1-4 semanas”²⁵.

“También, disminuye la velocidad de flujo de la infusión y/o ausencia de retorno venoso en la cánula. Se puede observar extravasación de recuerdo en zonas donde, anteriormente, se produjo una extravasación, aunque sea un lugar distinto de aplicación”²⁶.

“Cuando se produce una extravasación se debe extraer la máxima cantidad posible de fármaco a través del catéter y luego retirarlo (5-10 ml de sangre). Si se ha formado una ampolla se debe retirar su contenido. Cuando se extravasan alcaloides de la vinca se deben emplear compresas templadas. También se aplica DMSO tópico”²⁷.

“Aplicar hialuronidasa S.C, seis punciones de 0.5 ml alrededor de la zona. Usar vendaje compresivo y cuello isabelino para evitar el lamido de la zona. Registrar el accidente y realizar el seguimiento del paciente por 2 semanas”²⁸.

“Prevenir los autotraumatismos y considerar la posibilidad de una intervención quirúrgica. El pronóstico es malo, por lo que se deben tomar todas las medidas posibles para evitar que se produzca. Cualquier agente quimioterapéutico potencialmente cáustico que requiera una administración lenta se debe administrar a través de un catéter nuevo, abierto, y de una vía”²⁹.

²⁵ MORGAN, Rhea V; BRIGHT, Ronald M. y SWARTOUT, Margaret S., Op. Cit., p. 605.

²⁶ MARTIN P, RICARDO H., Op. Cit.

²⁷ Ibid.

²⁸ MORGAN, Rhea V; BRIGHT, Ronald M. y SWARTOUT, Margaret S., Op. Cit., p. 605.

²⁹ MARTIN P, RICARDO H., Op. Cit.

“Para prevenir este accidente se deben usar catéteres intravenosos periféricos en venas cefálicas, en su porción distal, no recomendado el uso de mariposas”³⁰.

“Probar el catéter con solución salina antes de administrar el fármaco y limpiar de nuevo con solución salina antes de retirarlo. Para volúmenes inferiores a 1ml se puede utilizar una palomilla”³¹.

Martins, Ferreira y Gobello explican:

Otros agentes quimioterapéuticos indicados para el tratamiento de TVT incluyen la ciclofosfamida (5 mg/kg, oral, durante 10 días como fármaco terapéutico de uso único o administrada en asociación con prednisolona, 3 mg/kg, durante 5 días); además, semanalmente, vinblastina, (0.1 mg/kg, EV durante 4 a 6 semanas), metotrexato (0.1 mg/kg, oral, día por medio) o una combinación de los tres fármacos. Sin embargo, no hay una ventaja aparente en la combinación de quimioterapia sobre el uso único de vincristina.

Los casos resistentes pueden ser tratados con Doxorubicina (Adriamycin®, Adria Lab, 30 mg/m², EV, con 3 aplicaciones cada 21 días). Cuando la desaparición total del tumor no se puede lograr mediante la quimioterapia, pueden ser útiles la electro-cauterización o la crio-cauterización. Después de la terapia, las pequeñas lesiones remanentes pueden desaparecer espontáneamente después de 1 a 2 semanas (observaciones no publicadas). En los casos en que la resolución con quimioterapia falla, se ha informado de buenos resultados mediante el uso de radioterapia³².

En el seguimiento del paciente se debe: “Observar los genitales externos y los ganglios linfáticos regionales por si se produjera recurrencia del tumor, vigilar la posible aparición de metástasis a distancia de tumores malignos mediante exámenes físicos periódicos, radiografías abdominales y torácicas y ecografía abdominal”³³

³⁰ MORGAN, Rhea V; BRIGHT, Ronald M. y SWARTOUT, Margaret S., Op. Cit., p. 605.

³¹ MARTIN P, RICARDO H., Op. Cit.

³² MARTINS MELLO, M.I; FERREIRA DE SOUZA, F y GOBELLO, C., Op. Cit.

³³ MORGAN, Rhea V; BRIGHT, Ronald M. y SWARTOUT, Margaret S., Op. Cit., p. 605.

4.7 TRATAMIENTO ALTERNATIVO

De La Torre, Lombino y Romero exponen:

En el año 1996 tratando un Pastor alemán viejo, y en la segunda aplicación de vincristina EV, el paciente sufrió un shock en la puerta de la veterinaria. Considerando que el paciente ingresó en buen estado y luego de la aplicación de Vincristina endovenosa fue necesario hospitalizarlo y aplicarle terapia de shock para su recuperación total, es que pensamos en la vía subcutánea para seguir el tratamiento del TVT como una de las opciones. Aquella experiencia nos llevó, aparte de un buen susto, a probar como alternativa para este tratamiento la vía Subcutánea en este perro viejo que había manifestado síntomas de intolerancia y en algún posible caso en particular futuro. El caso en particular no tardó en llegar cuando otro perro viejo e indócil, que sumado a los bajos recursos de los dueños hacía prácticamente imposible la terapia convencional, (por los costos de la misma y la indocilidad mencionada), optamos por probar la vía subcutánea para la droga en cuestión con resultados sorprendentes en este nuevo paciente y pudimos de esta manera comenzar a comparar los pro y los contras de las dos vías. A este paciente en particular le realizamos un seguimiento clínico diario en virtud de observar los efectos adversos de la vía subcutánea para esta droga según la bibliografía en su momento consultada.

Grande fue la sorpresa nuestra cuando pudimos constatar que no se produjo ningún tipo de necrosis como las publicadas en fotografías de miembros anteriores provocadas por extravasación de Vincristina en el tratamiento EV donde la vía de elección era la vena cefálica, y que la reducción de la masa tumoral fue, en tiempo y forma, igual a la esperada con el mismo tratamiento pero por vía Ev.

El paciente siguió con el tratamiento subcutáneo una vez por semana hasta la remisión total y completa de los síntomas que acompañan al tumor venéreo transmisible (TVT) o Tumor de Sticker.

Debido a los resultados anteriormente mencionados comenzamos a investigar las causas posibles de las necrosis observadas por otros autores y colegas donde llegamos a la conclusión clínica de que la laxitud del subcutáneo costal es muy superior a la laxitud del tejido subcutáneo que circunda la vena cefálica. Otra causa probable es que el paciente, mediante lamidos y mordidas, llega con facilidad a la región del brazo cosa que no

sucede cuando la aplicación de vincristina se hace en la parrilla costal alta, disminuyendo en su totalidad la autoinjuria.

Pudimos notar que si el paciente no tiene acceso a la inflamación producto de la aplicación de vincristina localizada, no se produce la zona de necrosis antes mencionada quedando limitada exclusivamente a una molestia que le permite al paciente realizar todas sus funciones con normalidad.

Con el correr del tiempo fuimos alternando los tratamientos (subcutáneas para algunos pacientes y endovenosas para otros) según el criterio del colega responsable del caso y tomando nota de la evolución de cada caso. Llegamos hoy entrando al año 2002, a usar la vía Subcutánea en forma rutinaria para esta patología y considerando a esta vía como una "alternativa" interesante, segura y práctica comparable con la recomendada por la bibliografía.

Consideramos la importancia que tiene la comunicación entre el médico veterinario y el dueño del paciente, en virtud de que el propietario tenga conocimiento de la ocurrencia de la inflamación (bubón) que podrá observar en el sitio de aplicación y que perdurará (el cual no hay que molestar ni medicar ni escandalizar) por el lapso de 2 a tres semanas terminado el tratamiento.

Hemos observado también que los perros hacen una vida totalmente normal mientras están en tratamiento y que el dolor que ocasiona esta práctica no es tan pronunciado como muchos colegas pueden imaginar, así como también, no hemos observado síntomas de intolerancia (vómitos, náuseas, diarrea, incoordinación, temblores, shock, etc.) como se describe para la práctica EV.

❖ Materiales y métodos:

Sulfato de Vincristina 1 mg, dilución: 1mg en tres cc de solución fisiológica de cloruro de sodio al 0,9 %, dosis: 0.016 mg/Kg o a razón de 1 cc cada 20 kgs de peso cada 7 días hasta la remisión total del tumor.

Muy importante: El sitio de aplicación, dividiendo el tórax en cuadrantes, aplicamos la droga en el cuadrante craneal superior o dorsocraneal; a

esto es lo que llamamos "parrilla costal alta" (cerca de la cruz) bien lateral para evitar lamidas y mordidas por el paciente. Este detalle es muy importante para evitar que el perro sufra laceraciones autoinfringidas debido al prurito ocasionado por la acción de la droga en el sitio de aplicación. Cabe destacar que los únicos casos donde se produjeron dermatitis y piodermias profundas fueron observados cuando la droga no se aplicó en el lugar adecuado. Jamás se produjo absceso ni necrosis de la zona; solamente una pequeña reacción inflamatoria local de un área dependiente de la dosis aplicada, dilución empleada y respuesta de cada uno de los individuos. Se debe prestar especial atención, mientras dure el tratamiento, para realizar una rotación de las inyecciones en parrilla costal.

❖ Indicaciones:

- En pacientes indóciles en los que fuera inevitable hacer un tratamiento con Vincristina y se corran ciertos riesgos con las sucesivas tranquilizaciones necesarias para hacer el tratamiento EV.
- Cardiópatas, pacientes geriátricos, pacientes que "deben" ser atendidos a domicilio.
- Cuando, a causa de los costos en material descartable y otros (guía, sol. fisiológica, abbocat, tranquilizantes) al dueño se le hace imposible tratar a su animal, reduciendo los costos al valor único de la droga en cuestión donde los honorarios se aplicarían a criterio personal del médico terapeuta.
- En pacientes con conocida intolerancia a la droga en aplicación EV.
- En pacientes con flebitis traumática a causa de las sucesivas canalizaciones.

- En condiciones de campo por ejemplo sociedades protectoras de animales, criaderos, etc³⁴.

La vía de aplicación subcutánea para la administración de sulfato de Vincristina para el tratamiento del TVT, también fue implementada por médicos veterinarios mexicanos, quienes reportan resultados satisfactorios en cuanto a la eficacia del tratamiento y a la escasa reacción inflamatoria producida en el sitio inyección del antineoplásico. La experiencia clínica del autor mexicano se incluye en forma completa en el anexo O.

4.8 PREVENCIÓN:

Tricca manifiesta:

- Al cruzar un animal asegurarse que no esté afectado y para esto recurra al médico veterinario, para que examine a los animales; si se observan zonas sospechosas, realizar improntas con un portaobjetos. En hembras evaluar la mucosa vulvar y la vagina, tomar muestras del flujo vaginal, para colpocitología.
- Averiguar los antecedentes para ver si tuvieron la enfermedad o si fueron tratados a tales efectos. Esto importa pues aun hay controversias sobre la permanencia de células tumorales viables.

³⁴ DE LA TORRE, Sergio; LOMBINO, Mario y ROMERO GEI, Eduardo. Terapia alternativa para el tratamiento del Tumor Venéreo Transmisible o Tumor de Sticker: Vincristina subcutánea una alternativa efectiva sencilla y segura. [en línea] 16 de diciembre de 2002 [citado 14 de octubre de 2006] http://www.drdelatorre.com.ar/trabajos/tumor_de_sticker.pdf.

- Si un perro portador no presenta signos de recidiva al año de iniciado el tratamiento, se lo considera clínicamente sano, y no hay problemas para cruzar a aquellos animales que cumplan con este último requisito ³⁵.

4.9 LA VINCRISTINA

4.9.1 Generalidades. Botana expresa:

Entre los fármacos antimicrotúbulos se encuentran los alcaloides de la vinca y los taxanos. Estos compuestos tienen en común el hecho de que originalmente procedían de las plantas y que su principal mecanismo de acción es la interferencia en la formación del haz mitótico.

Mientras investigaban las afirmaciones populares sobre los efectos medicinales beneficiosos de la pervinca (*Cantharanthus roseus* o *Vinca rosea*) en la diabetes mellitus y otras enfermedades, Noble y cols. Observaron granulocitopenia y supresión en la médula ósea en las ratas.

Esto llevó a la purificación de un alcaloide activo. Johnson y cols. demostraron la actividad de determinadas fracciones alcaloides contra una neoplasia linfocitaria aguda en ratones. El fraccionamiento de estos extractos dio lugar a alcaloides diméricos activos, como la vinblastina y la vincristina ³⁶.

“El mecanismo de acción de los alcaloides de la vinca consiste en su unión a proteínas microtubulares esenciales de la célula, lo que provoca la disolución del haz mitótico con detención de la mitosis. Se consigue un efecto citotóxico por interferencia en la segregación de los cromosomas” ³⁷.

³⁵ TRICCA, Guillermo, Op.cit.

³⁶ BOTANA LÓPEZ, Luis M. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Madrid, España: McGraw-Hill Interamericana de España, 2002. p. 596.

³⁷ Ibid.,p.597.

Botana menciona:

La resistencia al fármaco es rápida y se produce por dos mecanismos. En uno de ellos, una mutación de las subunidades alfa o beta del heterodímero tubulina provoca una disminución de la unión al fármaco. Por el segundo mecanismo, quizás el más frecuente, se produce el fenómeno de resistencia multifarmacológica, que se atribuye a una bomba de la membrana celular (P-glucoproteína) que confiere amplia resistencia a muchas clases no relacionadas de fármacos antineoplásicos de procedencia natural³⁸.

4.9.2 Historia. La literatura reporta lo siguiente:

“Este fármaco antineoplásico antimicrotúbulos es un alcaloide de la vinca que se produce de forma natural. Es la sal de un alcaloide simétrico aislado de *Catharanthus roseus* (*vinca rosea*). Los fármacos vinblastina y vincristina llegaron al mercado en la época de los sesenta”³⁹.

4.9.3 Mecanismo de acción. Nelson y Couto afirman:

El ciclo de las células mamíferas tiene dos fases: mitosis y reposo. Esta última se compone de cuatro fases:

1. Fase de síntesis (S): ocurre la síntesis del ADN
 2. Fase Gap 1 (G₁): se produce la síntesis del ARN y enzimas necesarias para la producción del ADN
 3. Fase Gap 2 (G₂): acontece la síntesis del aparato fusiforme mitótico
 4. Fase Gap 0 (G₀): fase de reposo verdadero
- La fase de mitosis se denomina M⁴⁰.

³⁸ LÓPEZ, Luis M., Op.cit., p.596.

³⁹ Ibid., p.596

⁴⁰ NELSON, Richard W y COUTO, C. Guillermo, Op.cit., p. 789

Rodoski y Barbosa de Nardi señalan:

Este fármaco actúa impidiendo la metafase, ligándose a las proteínas de los microtúbulos necesarias para la formación de los husos mitóticos y la mitosis celular.

La inhabilidad de una correcta segregación de los cromosomas durante la mitosis lleva a la muerte celular.

Paralelamente, la vincristina se liga rápidamente a las plaquetas leucocitos, y otros tejidos ricos en tubulinas. Además de esto, este citostático inhibe la utilización de ácido glutámico, interfiriendo en la síntesis de las purinas, y en el ciclo del ácido cítrico, en la formación de la urea ⁴¹.

“La inhibición del ensamblaje de los microtúbulos se produce debido a la unión a subunidades de tubulina. La vincristina detiene a las células en la fase G₂/M del ciclo celular” ⁴².

4.9.4 Farmacocinética. Botana dice:

La principal vía de administración de vincristina es la intravenosa. Las dosis utilizadas en medicina veterinaria oscilan entre 0.5 – 0.75 mg/m² de superficie de peso corporal. La absorción en el tubo digestivo es imprevisible.

La distribución de Vincristina, no se ha determinado por completo. La distribución del fármaco después de la administración IV es rápida y amplia. Cuando se distribuye en los tejidos, la Vincristina presenta una unión estrecha pero irreversible.

⁴¹ RODOSKI, Suely y BARBOSA DE NARDI, Andrigo, Op.cit.,p.99

⁴² BOTANA LÓPEZ, Luis M.,Op.cit.,p.596

La cantidad de vincristina que atraviesa la barrera hematoencefálica es mínima y no se detecta el fármaco en el LCR. Se desconoce si aparece en la leche. La vincristina se distribuye rápidamente en la bilis. La concentración máxima en bilis se produce entre 2 y 4 horas después de la inyección IV rápida. Después de la inyección IV las concentraciones séricas descienden en forma trifásica. La semivida terminal oscila entre 10.5 y 15.5 horas. El metabolismo más amplio probablemente se produce en el hígado aunque se desconoce el metabolismo exacto. Parte de la descomposición se produce in vivo. La vía principal de eliminación son las heces, a través de la excreción biliar. Alrededor del 30% de la dosis se excreta en las heces a las 24 horas, el 70% también en las heces a las 72 horas, y el 10% en la orina a las 24 horas ⁴³.

4.9.5 Toxicidad. Botana reporta:

Debido a los efectos sobre las células en fase de división rápida, la vincristina puede provocar mielosupresión. Sin embargo este efecto es raro, excepto cuando se administra el fármaco en el límite de dosis más alto. La inyección perivascular puede provocar irritación tisular y esfacelación. Debido a los efectos sobre los microtúbulos, el fármaco puede resultar neurotóxico debido a la interrupción del transporte axonal. Los pacientes pueden experimentar parestesias, estreñimiento e íleo paralítico. En los seres humanos, y quizás en los perros, se puede observar toxicidad acumulada ⁴⁴.

4.9.6 Citotoxicidad. Rodoski y Barbosa de Nardi explican:

Los efectos colaterales recurrentes en la utilización del sulfato de Vincristina incluyen alteraciones hematológicas, neurológicas, gastrointestinales, dermatológicas y otras.

⁴³ BOTANA LÓPEZ, Luis M., Op.cit., p.596

⁴⁴ Ibid., p.596

A. Hematológicas.

La toxicidad de la vincristina en dosis – dependiente en caninos y la mielosupresión raramente es problema, pues el número de células blancas, rojas y plaquetas, raramente sufren alteraciones significativas. A pesar de no ser frecuente una supresión de la médula ósea en pacientes tratados con vincristina, esa toxicidad es potencialmente mayor cuando el fármaco es asociado a L-asparaginasa.

Cuando ocurre la mielosupresión, es caracterizada por leucopenia discreta, siendo que raramente se confirma una anemia y trombocitopenia recurrentes debido al uso de la vincristina.

B. Neurológicas.

La neurotoxicidad provocada por sulfato de vincristina puede resultar en neuropatía periférica determinando parestesia, déficit propioceptivo, íleo paralítico y constipación. En la fase inicial, la neuropatía sensorial no es muy severa, pues consta de moderadas pérdidas de sensibilidad y parestesia. En los estados más avanzados se observa ataxia y pérdida de tono muscular. En la neuropatía asociada a vincristina, ocasionalmente los axones lesionados pueden interferir en la función colo-rectal, provocando constipación. Las lesiones neurológicas recurrentes de toxicidad de la vincristina son caracterizadas por decrecimiento en la velocidad de conducción nerviosa. En biopsias de nervios periféricos, se detectan anomalías en la mielinización y fibras nerviosas desmielinizadas. La neurotoxicidad puede ser intensificada con aplicaciones concomitantes de vincristina y L-asparaginasa. Esta alteración es menos común cuando la asparaginasa es aplicada después de la vincristina.

C. Gastrointestinales.

Las complicaciones gastrointestinales recurrentes de la administración de sulfato de vincristina comprenden anorexia, náuseas, emesis, estomatitis, disfagia, diarrea, íleo paralítico y constipación.

D. Dermatológicas.

Los pacientes tratados con sulfato de vincristina pueden presentar alopecia. Si el fármaco por accidente es aplicado en tejidos extravasculares puede ocurrir necrosis de tejidos, pues la vincristina es vesicante ⁴⁵.

Nelson y Couto aseveran:

En los perros y gatos tratados con quimioterapia el retardo del crecimiento piloso es más corriente que la alopecia. Esto contrasta con los pacientes humanos en quienes la alopecia marcada del cuero cabelludo es una complicación predecible. Puesto que muchas de las drogas antitumorales afectan a tejidos en división rápida, las células en fase de anagenia (crecimiento) del ciclo piloso suelen sufrir tal impacto. En consecuencia el pelo reaparece con lentitud en áreas de tricotomía previas o durante la quimioterapia. Una presentación habitual es la muda excesiva.

La alopecia parece predominar en perros de pelajes lanudos (enrulados) como Caniche, Schnauzer y Terrier azul de Ferry. En los perros y gatos pelicortos, se afectan sobre todo los pelos táctiles. Aunque se desconoce el motivo exacto de la alopecia en perros lanudos, una fase de anagenia prolongada y el crecimiento piloso sincrónico, comparable a la existente en el cuero cabelludo humano podrían hacerlos proclives a este efecto tóxico. Las drogas comúnmente vinculadas con demora del crecimiento piloso y alopecia incluyen Ciclofosfamida, Doxorubina, 5 – FU, 6 – Tioguanina e Hidroxiurea. Estas dos complicaciones suelen resolverse al poco tiempo de suspender el agente ofensivo ⁴⁶.

⁴⁵ RODOSKI, Suely y BARBOSA DE NARDI, Andriago, Op.cit., p. 99

⁴⁶ NELSON, Richard W y COUTO, C. Guillermo, Op.cit., p. 798

E. Otros.

Rodoski y Barbosa de Nardi expresan:

Los demás efectos colaterales comprenden disfunción pulmonar aguda o crónica, elevación de los niveles séricos de las enzimas hepáticas y secreción inadecuada de ADH (Hormona Anti diurética) con su consecuente hiponatremia. Además de eso, en pacientes humanos tratados con vincristina se puede constatar reacción anafiláctica en médula ósea⁴⁷.

4.9.7 Indicaciones. Rodoski y Barbosa de Nardi exponen:

Este derivado de la Vinca es frecuentemente empleado en combinación con ciclofosfamida y predisolona para tratar linfosarcoma, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, sarcomas de tejido blando, mastocitomas y adenocarcinomas mamarios en perros y gatos.

El Sulfato de Vincristina como agente único no es una buena opción para el tratamiento de las neoplasias, más sí es eficaz en el control del Tumor Venéreo Transmisibile. Otra indicación del Sulfato de Vincristina es para pacientes con trombocitopenia inmunomediada⁴⁸.

4.9.8 Contraindicaciones. Botana manifiesta:

Se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas, leucopenia, infecciones o enfermedad neuromuscular previa. Las dosis de vincristina se deben reducir en pacientes con enfermedad hepática.

Puesto que la vincristina es un irritante cutáneo, se deben utilizar guantes y ropa protectora para preparar o administrar este medicamento.

⁴⁷ RODOSKI, Suely y BARBOSA DE NARDI, Andrigo, Op.cit., p. 99

⁴⁸ Ibid.,p. 101

No se sabe mucho acerca de los efectos teratógenos de la vincristina sobre los fetos en desarrollo, pero se cree que el fármaco posee ciertas propiedades teratógenas y embriotóxicas. También puede producir azospermia en los machos ⁴⁹.

“La quimioterapia con Vincristina debe ser efectuada con mucho cuidado en pacientes con dolencias hepáticas, leucopenia, infección bacteriana, o dolencia neuromuscular preexistente” ⁵⁰.

4.9.9 Interacciones con otros fármacos. Respecto a este tema se conoce:

“El sulfato de Vincristina presenta incompatibilidad con soluciones que contengan doxorrubicina, heparina y furosemida. Cuando es administrado 6 a 12 horas antes de la aplicación de bleomicina, el alcaloide interfiere en la eficacia de la bleomicina. Además de esto, el uso concomitante con L-asparginasa contribuye con la neurotoxicidad” ⁵¹.

4.9.10 Precauciones. Rodoski y Barbosa de Nardi mencionan:

En función de la excreción biliar, la función de la vincristina debe ser reducida en un 50% en animales con niveles de bilirrubina superiores a 2 mg/dl. Además de teratogénico en los roedores, el sulfato de vincristina provoca aspermia en pacientes humanos.

Siendo un fármaco vesicante, la vincristina aplicada en tejido perivascular causa necrosis local. Ésta complicación debe ser prevenida administrándose el quimioterápico con seguridad a través de catéteres endovenosos. Cuando ocurre extravasamiento, interrumpir la infusión y aspirar con aguja todo lo posible del fármaco aplicado. En secuencia se debe infiltrar el área extravasada con solución salina o con bicarbonato de sodio al 8.4% puede ser aplicada dexametasona o hialuronidaza o entonces dimetiolsulfóxido (DMSO) tópico.

⁴⁹ BOTANA LÓPEZ, Luis M., Op.cit., p.596

⁵⁰ RODOSKI, Suely y BARBOSA DE NARDI, Andrigo, Op.cit., p. 101

⁵¹ Ibid., p. 102

Finalmente la acción vesicante puede ser minimizada con aplicación de compresas caliente después de la infiltración del fármaco arriba citado.

Los efectos colaterales del sulfato de vincristina deben ser minimizados con la adopción de todas las normas de protección durante la manipulación y aplicación de este fármaco antitumoral⁵².

4.9.11 Dilución y concentración. Rodoski y Barbosa de Nardi afirman:

- El sulfato de Vincristina puede ser diluido en solución salina fisiológica al 0.9% o glucosada al 0.5%.
- El diluyente propicio (10 ml) está constituido de solución fisiológica al 0.9% con alcohol benzílico al 0.9% que actúa como preservativo.
- Previamente a la dilución, el antineoplásico debe ser refrigerado (2°C a 8°C) protegido de la luz.
- Después de la reconstitución en el diluyente propicio, la solución de vincristina debe ser protegida de la luz y mantenida en refrigeración (2°C a 8°C), pudiendo ser mantenida por aproximadamente 14 días.
- Cuando es preparado en soluciones fisiológicas al 0.9% o glucosadas al 5% para infusión continua, el fármaco debe ser refrigerado, protegido de la luz y utilizado en aproximadamente 24 horas⁵³.

⁵² RODOSKI, Suely y BARBOSA DE NARDI, Andriago, Op.cit., p. 190

⁵³ Ibid.,p. 190

4.9.12 Protocolo quimioterápico antineoplásico para tumor venéreo transmisible (TVT). Rodoski y Barbosa de Nardi señalan:

Sulfato de Vincristina.

A. Posología: Vincristina: 0.5 a 0.75 mg/m² intravenosa.

B. Esquema para administración.

DIA	VINCRISTINA
1º	X
8º	Continuar administrando la vincristina cada 7 días durante 4 a 6 semanas.

C. Observaciones.

La vincristina en general es efectiva para el control del TVT, constituyendo un tratamiento de elección, tanto para tumores múltiples, como para lesiones metastásicas.

A pesar de la baja mielotoxicidad atribuida a la vincristina, se recomienda la valoración hematológica previa a las terapias. Se observa que la administración oral de ciclofosfamida y de metrotexato aisladamente no inducirán remisión de la neoplasia. La combinación de vincristina, ciclofosfamida y metrotexato, inducirán la remisión completa en caninos con TVT, pero el tratamiento con vincristina es eficaz y provoca menor colateralidad.

La doxorubicina (30 mg/m² intravenosa, cada 21 días, durante 4 a 6 aplicaciones) inducen completa remisión en caninos con TVT que no responden a la vincristina⁵⁴.

⁵⁴ RODOSKI, Suely y BARBOSA DE NARDI, Andriago, Op.cit., p. 190

5. DISEÑO METODOLÓGICO

5.1 LOCALIZACIÓN

El presente estudio se realizó en el municipio de San Juan de Pasto, departamento de Nariño Colombia, localizado en:

“Latitud norte 1º 13’16”, longitud Oeste de Greenwich 77º 17’ 2”, temperatura promedio 14º C precipitación media anual de 84 mm, altura sobre el nivel del mar 2527m, humedad relativa 88%, extensión 1.128,4 Km², población 406.976 habitantes”⁵⁵.

Centro de Zoonosis de la ciudad de Pasto: Calle 19 A # 42 – 20 Pandiaco.

Clínica Veterinaria “Carlos Martínez Hoyos”: Calle 18 # 50 – 02 Ciudad Universitaria Torobajo.

Albergue para animales: Vereda de Jamondino Municipio de Pasto.

5.2 POBLACIÓN OBJETO Y MUESTRA

Este trabajo de tesis se define como un ensayo clínico, en el cual el estudio experimental se llevó a cabo bajo condiciones reales de campo. Su objetivo fue evaluar la eficiencia de un producto cuando es administrado bajo una dosis y pauta de dosificación determinadas, en una especie de destino concreta y para una indicación terapéutica específica.

⁵⁵ FAJARDO, Rosita y CIFUENTES, Jorge. Diccionario Geográfico de Colombia. Santa Fe de Bogotá: Instituto Geográfico “Agustín Codazzi”. p. 350

El diseño de este tipo de estudios debe contemplar, dentro de unos límites preestablecidos, tanto la heterogeneidad de la población real (distintas edades, razas, grados de enfermedad, pronósticos, estados fisiológicos, etc.), como otros múltiples factores que pueden afectar directa o indirectamente la eficiencia del producto (medioambientales, resistencias, etc.).

Con base en el cuadro 1: “Porcentaje de pacientes según la evolución de la involución de la masa neoplásica con la utilización de Vincristina vía intravenosa” en donde se menciona el porcentaje de pacientes según la masa neoplásica, evaluado subjetivamente en los respectivos días de tratamiento y/o control, se ejecutaron los siguientes pasos que hicieron posible calcular el tamaño de muestra necesario para llevar a cabo este proyecto:

Cuadro 1: Porcentaje de pacientes según la evolución de la involución de la masa neoplásica con la utilización de Vincristina vía intravenosa.

	hembras				machos				RC general
	100-60%	60-40%	40-1%	masa no evidente	100-60%	60-40%	40-1%	masa no evidente	
día 8	41,7%	16,7%	41,7%	0%	20%	40%	20%	20%	6%
día 15	0%	0%	75%	25%	0%	0%	80%	20%	23,5%
día 22	0%	0%	16,7%	83,3%	0%	0%	20%	80%	82,3%
día 29	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	100%	100%
8 sem pos	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	100%	100%

Se menciona el % de pacientes según la masa neoplásica evaluada subjetivamente en los respectivos días de tratamiento y/o control. (RC: respuesta completa)

Fuente: RAO Mónica L. Efectos de la Vincristina en el tumor de Sticker. (15 de julio de 2005).[en línea].http://www.oncologíaveterinaria.com/tumor_de_Sticker.htm

Se postularon las siguientes hipótesis:

Ho= igual promedio de tiempo de involución completa de la masa neoplásica.

H1= diferente promedio de tiempo de involución completa de la masa neoplásica, es decir:

$$H_0 = \mu_1 = \mu_2$$
$$H_1 = \mu_1 \neq \mu_2$$

Se estimó la Media y la Varianza según los resultados del tiempo de involución de la masa neoplásica obteniéndose los siguientes valores:

$$\text{Media} \rightarrow \mu = \bar{x} = 26.34$$
$$\text{Varianza} \rightarrow \sigma^2 = S^2 = 59.49$$

Como en este caso se desea determinar el tamaño de muestra necesario para probar la hipótesis $H_0 = \mu_1 = \mu_2$ contra $H_1 = \mu_1 \neq \mu_2$, se aplica la fórmula de tamaño de muestra para diferencia de medias (Lemeshow S., Hosmer D., Klar J. Lwngas., 1990):

$$n = \frac{4s^2(z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

En donde:

n = Tamaño de muestra para cada grupo

s^2 = Varianza estimada $\rightarrow 59.49$

$Z_{1-\alpha/2}$ = Factor de confiabilidad $\rightarrow 1.64$ con el 90% de Confiabilidad

$Z_{1-\beta}$ = Factor de Potencia de la prueba $\rightarrow 0.84$ con el 80% de Confiabilidad

$\mu_1 - \mu_2$ = Diferencia mínima esperada entre las medias $\rightarrow 14$ días

$$n = \frac{4(59.49)(1.64 + 0.84)^2}{(14)^2} = 7$$

$$n = 7$$

El cálculo anterior nos indica que el número de caninos necesarios para cada grupo de tratamiento es de 7 animales, es decir, 14 animales en total. Por medio del Centro de Zoonosis de la Ciudad de Pasto, se hizo posible la consecución de 7 pacientes, y por medio del Albergue para animales localizado en la vereda de Jamondino, se obtuvo los 7 animales restantes.

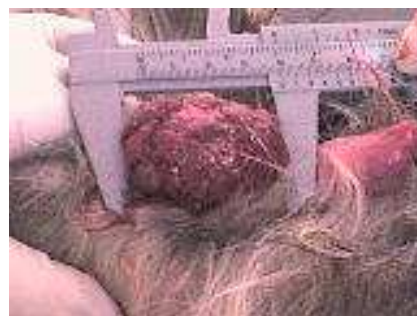
5.3 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

El presente trabajo fue de tipo prospectivo. Los pacientes fueron tratados en orden de llegada. La aplicación del medicamento, la medición e inspección de las masas tumorales y la toma de fotografías de las mismas, se realizó cada 8 días durante el tiempo de duración del tratamiento (6 semanas máximo).

En el caso del tratamiento subcutáneo, las observaciones de la reacción en la zona de aplicación, se hicieron diariamente y de igual forma, se tomaron fotografías semanalmente.

Las mediciones de los tumores se realizaron utilizando un Cutímetro o “Pie de rey”, registrando el ancho y largo de estos, como se muestra en las figuras 02 y 03.

Figura 02. Medida del ancho del tumor. Figura 03. Medida del largo del tumor.



Se utilizó como formato de seguimiento base, en el análisis de la evolución del cuadro neoplásico de cada paciente, el siguiente documento:

FORMATO DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES
(VINCRISTINA INTRAVENOSA Y/O SUBCUTANEA)

NOMBRE:

SEXO:

PESO:

RAZA.

EDAD APROXIMADA:

DESCRIPCIÓN DE LAS LESIONES:

MEDIDA INICIAL DEL TUMOR:

DOSIS:

# SEMANA DE APLICACION/ FECHA	REACCIÓN SITIO DE APLICACIÓN	EVOLUCIÓN LESIÓN TUMORAL (cms)
1 ^a		
2 ^a		
3 ^a		
4 ^a		
5 ^a		
6 ^a		
7 ^a		

Los datos consignados en los formatos de seguimiento de cada paciente se muestran en los Anexos del A al M.

5.4 PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO EN LABORATORIO CLÍNICO, DE APLICACIÓN DEL FÁRMACO ANTINEOPLÁSICO Y DE ESTUDIO HISTOPATOLOGÍCO EMPLEADOS EN EL TRABAJO DE CAMPO.

5.4.1 Procedimiento diagnóstico en laboratorio clínico

❖ Frotis.

Los materiales necesarios para realizar los frotis fueron:

- Guantes
- Hisopos
- Láminas portaobjetos
- Marcador
- Agua destilada

❖ Procedimiento para obtención de muestras de mucosas.

- Se frotó el hisopo, previamente humedecido en agua destilada, sobre las paredes de la mucosa con el fin de obtener suficientes células, como se observa en la figura 04.
- Se extendió el material obtenido en el hisopo frotando enérgicamente sobre la superficie del portaobjetos tratando de que quede una monocapa (no rodando el hisopo ya que con ello se pierden muchas células) como se muestra en la figura 05.
- Las placas de las muestras obtenidas para este estudio, se colorearon con tinción de Wright.

El colorante de Wright está disponible en forma líquida y se usa con tampón fosfato (Buffer). El portaobjetos se colocó en un soporte para tinción bien nivelado y se añadió el colorante durante 1 a 3 minutos. Se añadió cuidadosamente una cantidad idéntica de tampón fosfato (para evitar que se derrame) y se mezcló soplando suavemente hasta que apareció una

espuma verde metálica. El tiempo óptimo para la coloración es de 3 a 5 minutos. El portaobjetos se lavó con agua destilada y posteriormente se secó al aire.

- Después, se realizó la valoración al microscopio óptico en donde, se encontraron diagnósticos positivos, observando lo siguiente:

- ✓ Células aisladas de apariencia linfoide, discretamente pleomórficas
- ✓ Núcleos con cromatina finamente granular
- ✓ Algunos nucléolos prominentes
- ✓ Escaso citoplasma vacuolado y mitosis, tanto normales como atípicas.

Figura 04. Frotis

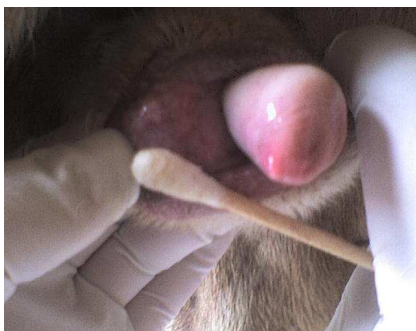
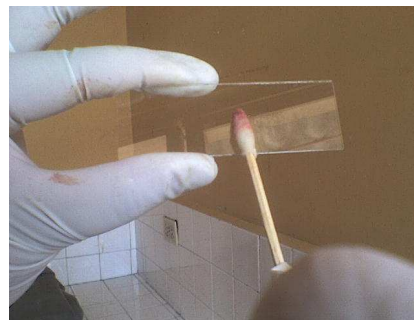


Figura. 05 Extendido



5.4.2 Procedimientos de aplicación del fármaco antineoplásico.

❖ Aplicación vía intravenosa.

- Se rasuró el área de piel que cubre la vena cefálica, se desinfectó con alcohol antiséptico y se procedió a canalizar al paciente con un catéter intravenoso acorde a su tamaño corporal.

- Previamente a la aplicación del antineoplásico, se administró al paciente solución salina al 0.9% mediante un venoclisis acorde con su peso corporal, comprobando mediante gravedad, la correcta posición del catéter.

- Para calcular la cantidad de medicamento necesario para cada paciente, se procedió a transformar los kilogramos del animal a m² utilizando la tabla de conversión del Anexo N, luego, según este resultado, se obtiene la dosis exacta de Vincristina a utilizar. Ejemplo:

$$\text{Paciente de } 20 \text{ kg} \Rightarrow 0.74 \text{ m}^2 \times 0.5 \text{ mg de Vincristina} = 0.37 \text{ mg totales de Vincristina}$$

- Se cargó la dosis total del medicamento en una jeringa hipodérmica de 2.5 o 3 ml.
- Completando el contenido total de la jeringa con solución salina, se aplicó la mezcla en forma lenta e interrumpida, intercalando con solución salina.
- Se realizaron dos enjuagues con solución salina para utilizar los residuos de fármaco depositados en la jeringa, y se aplicaron a través del venoclisis.
- Al final, se permitió el paso de una cantidad suficiente de solución salina para una mejor distribución del fármaco.
- Se retiró el catéter cuidadosamente, evitando cualquier salpicadura y haciendo hemostasia de la vena cefálica.
- Se turnó la canalización en diferentes extremidades para evitar el excesivo traumatismo.

❖ Aplicación vía subcutánea.

- Se procedió a cortar con tijeras el pelo de la zona de la cruz para visualizar mejor las posibles reacciones en el sitio de aplicación del medicamento y se desinfectó el área con alcohol antiséptico.

- Para calcular la cantidad de medicamento necesario para cada paciente, se procedió a transformar los kilogramos del animal a m² utilizando la tabla de conversión del Anexo N, luego, según este resultado, se obtuvo la dosis exacta de Vincristina a utilizar.

$$\text{Paciente de } 20 \text{ kg} \Rightarrow 0.74 \text{ m}^2 \times 0.5 \text{ mg de Vincristina} = 0.37 \text{ mg totales de Vincristina}$$

- Para calcular la cantidad de solución salina necesaria para hacer la dilución del Vincristina, se utiliza una regla de tres de la siguiente manera:

Si 1mg de Vincristina se diluye en 3 ml de solución salina, ¿cuántos ml de esta misma solución necesito para disolver 0.37 mg de Vincristina?

$$\begin{array}{l} 1 \text{ mg de Vincristina} \\ 0.37 \text{ mg de Vincristina} \\ = 1.11 \text{ ml de solución salina} \end{array} \begin{array}{l} \Rightarrow \\ \Rightarrow \end{array} \begin{array}{l} 3 \text{ ml de Solución salina} \\ X \text{ ml de Solución salina} \end{array}$$

- Se mezcló la dosis total de la droga con la correspondiente cantidad de solución salina en una jeringa hipodérmica, para obtener la dilución adecuada del antineoplásico.
- Luego se tomó un pliegue de piel de la zona elegida, y se introdujo la aguja en el espacio subcutáneo, comprobando no haber perforado ningún vaso sanguíneo mediante aspiración.
- Teniendo seguridad de la ubicación de la aguja, se introdujo la mezcla del medicamento en forma lenta.
- Se retiró la jeringa cuidadosamente y se desinfectó con alcohol antiséptico.
- Se rotó el lugar de aplicación del antineoplásico en el área de la cruz, evitando así aplicar la vincristina sobre un nódulo preexistente.

Registro fotográfico de las vías de aplicación.

Seguidamente, en las figuras 06 a 15, se explica en forma gráfica los procedimientos utilizados para la aplicación de Vincristina mediante las dos vías de administración en cuestión.

- Imágenes Aplicación Intravenosa.

Figura 06. Canalización del paciente. **Figura 07. Mezcla del medicamento con la solución salina al 0.9% dentro de la jeringa.**



Figura 08. Aplicación del medicamento.



- Imágenes Aplicación Subcutánea

Figura 09. Desinfección de la zona de aplicación.



Figura 10. Formación del pliegue de piel.



Figura 11. Introducción de la aguja en el espacio subcutáneo.



Figura 12. Confirmación de la posición de la aguja en el espacio subcutáneo.



Figura 13. Verificación de la no perforación de vasos sanguíneos.



Figura 14. Depósito del medicamento.



Figura 15. Desinfección final de sitio de aplicación.



5.4.3 Biopsia.

❖ Selección de la Biopsia

Se seleccionó un paciente al azar para tomar las muestras correspondientes a un nódulo reciente y a uno antiguo.

❖ Instrumental

Se empleó, por la facilidad para acceder a su contenido, una bandeja de instrumental, llena de una solución de Cloruro de Benzalconio adecuada, que contuvo los siguientes instrumentos para manejar muestras delicadas:

- Tijeras (rectas o curvas)
- Pinzas de hemostasia curvas
- Portaagujas
- Hojas de bisturí
- Mango de bisturí
- Rotulador negro de tinta indeleble.

El anestésico local de elección fue la lidocaína al 2%

❖ Procedimientos de Biopsia

- **Técnica:**
 - ✓ Se empleó anestesia local (lidocaína al 2%) y tranquilización (Xilacina al 2% y Atropina al 0,1%).
 - ✓ Para realizar la biopsia en forma de cuña, se sujetó el bisturí perpendicular o ligeramente oblicuo con respecto a la lesión para permitir un cierre estéticamente adecuado. Se despegó el tejido subcutáneo adyacente liberando la piel para conseguir un cierre correcto.
 - ✓ Después de recoger la muestra cutánea, se secó la muestra en papel absorbente para retirar el exceso de sangre.
 - ✓ Una vez ubicada la muestra con la orientación anatómica correcta, se la sumergió en un fijador de formol al 10% tamponado con fosfato para realizar el examen histopatológico sistemático.

A continuación en la figura 16 se muestran las zonas de extracción de piel y tejido subcutáneo utilizadas para los estudios de biopsias.

Figura 16. Zonas de extracción de piel y tejido subcutáneo paciente Matías.



6. PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.1 REGISTRO FOTOGRÁFICO DEL DIAGNÓSTICO POR CITOLOGÍA DE LAS LESIONES TUMORALES

Los pacientes tratados en este estudio, fueron diagnosticados con TVT mediante citología exfoliativa de la lesión tumoral. A continuación se muestran las fotografías de las láminas, registradas durante su observación al microscopio óptico en las figuras de la 17 a la 30.

Figura 17. Citología Paciente Pepe

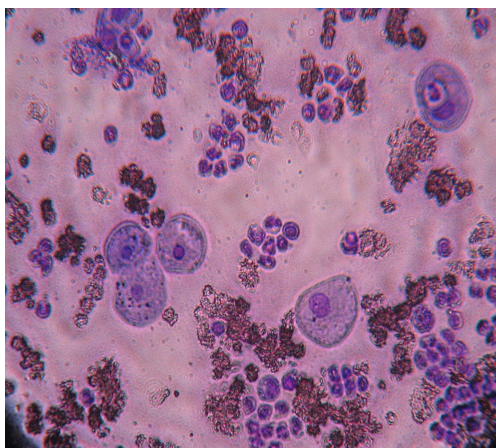


Figura 18. Citología paciente Tomás



Figura 19. Citología Paciente Motas

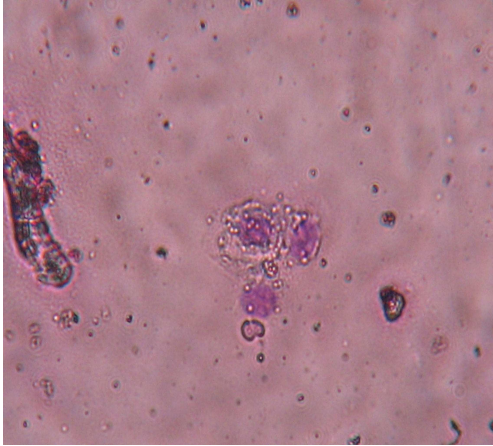


Figura 20. Citología Paciente Nina



Figura 21. Citología Paciente Paguasi

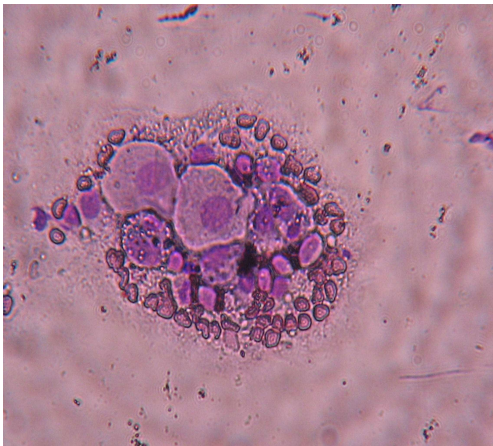


Figura 22. Citología Paciente Cindy

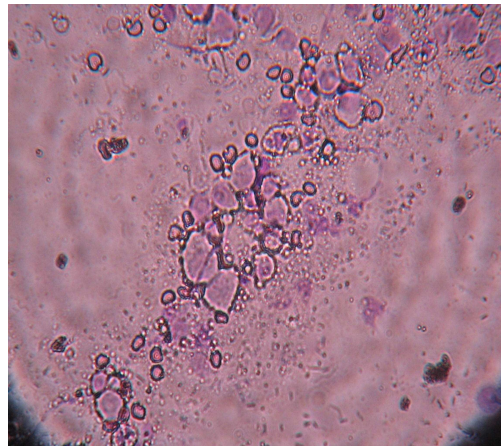


Figura 23. Citología Paciente Pinina **Figura 24. Citología Paciente Rocky**

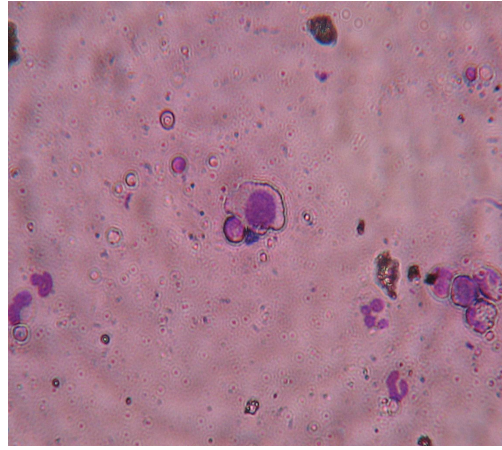
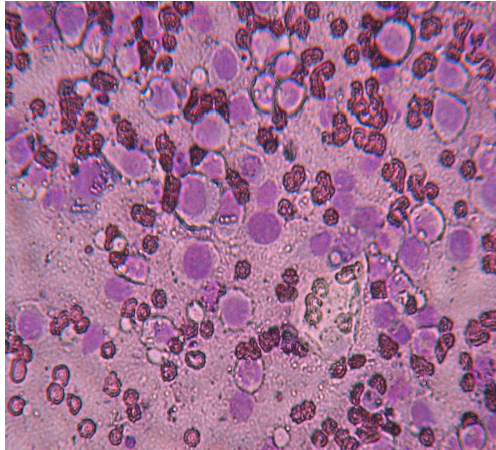


Figura 25. Citología Paciente Luna **Figura 26. Citología Paciente Susy**

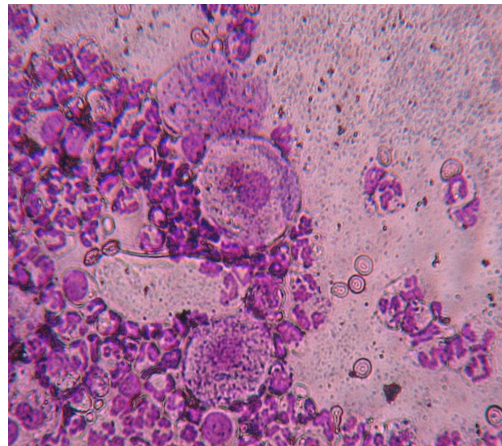
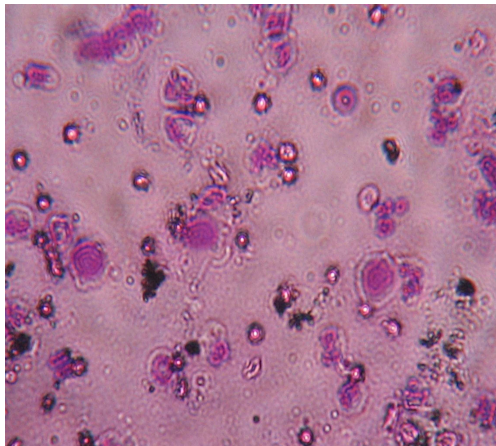


Figura 27. Citología Paciente Matías

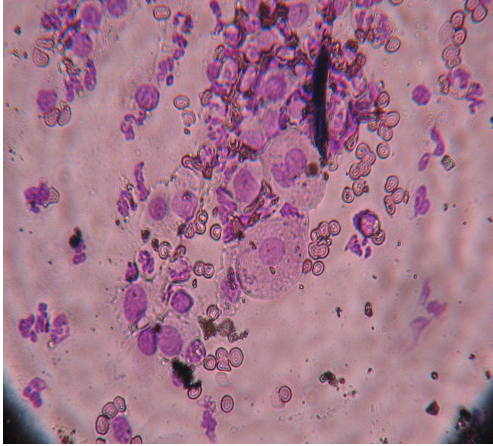


Figura 28. Citología Paciente Manchas

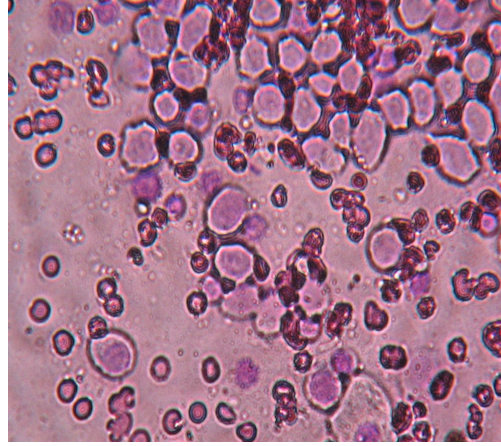


Figura 29. Citología Paciente Mono

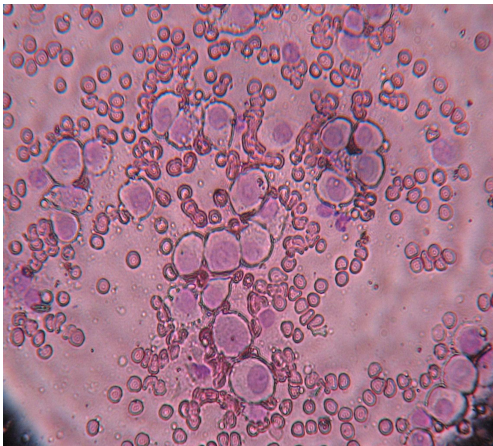
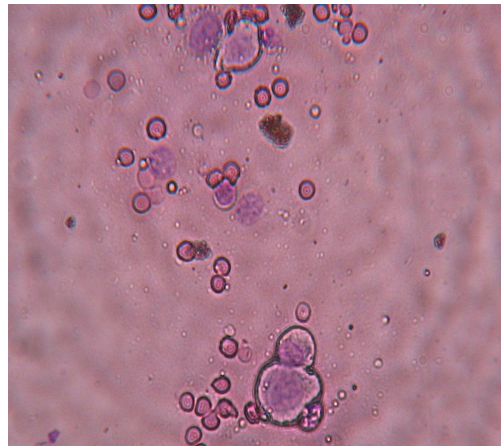


Figura 30. Citología Paciente Yayito



6.2 REGISTRO FOTOGRÁFICO SEMANAL DE LA EVOLUCIÓN TUMORAL Y DE LOS NÓDULOS DE LOS PACIENTES SELECCIONADOS

Se realizaron seguimientos fotográficos semanalmente a cada uno de los pacientes tratados, registrando tanto la evolución de la masa tumoral, como el desarrollo de la reacción en el sitio de aplicación, esto, en el caso de la vía subcutánea. Se seleccionaron los dos casos más representativos, incluyendo un paciente con involución completa y uno con involución incompleta de cada grupo como se muestra en las figuras de la 31 a la 66.

6.2.1 Evolución Tumoral Semanal – Paciente Motas (Tratamiento vía Intravenosa)

Figura 31. Tumor Inicial - Motas



Figura 32. Primera Semana - Motas



Figura 33. Segunda Semana - Motas



Figura 34. Tercera Semana - Motas



Figura 35. Cuarta Semana - Motas



Figura 36. Quinta Semana - Motas



Figura 37. Sexta Semana - Motas (Control)



6.2.2 Evolución Tumoral Semanal – Paciente Paguasi (Tratamiento vía Intravenosa).

Figura 38. Tumor Inicial - Paguasi



Figura 39. Primera Semana - Paguasi



Figura 40. Segunda Semana - Paguasi



Figura 41. Tercera Semana - Paguasi



Figura 42. Cuarta Semana - Paguasi



Figura 43. Quinta Semana - Paguasi



Figura 44. Sexta Semana - Paguasi



6.2.3 Evolución Tumoral Semanal – Paciente Manchas (Tratamiento vía Subcutánea).

Figura 45. Tumor Inicial - Manchas



Figura 46. Primera Semana - Manchas



Figura 47. Aparición primer nódulo - Manchas



Figura 48. Segunda Semana - Manchas



Figura 49. Aparición segundo nódulo - Manchas



Figura 50. Tercera Semana - Manchas



Figura 51. Aparición Tercer nódulo - Manchas



Figura 52. Cuarta Semana – Manchas



Figura 53. Aparición Cuarto nódulo (Control)- Manchas



6.2.4 Evolución tumoral semanal – Paciente Mono (Tratamiento vía Subcutánea).

Figura 54. Tumor Inicial - Mono



Figura 55. Primera Semana - Mono



Figura 56. Aparición primer nódulo - Mono



Figura 57. Segunda Semana - Mono

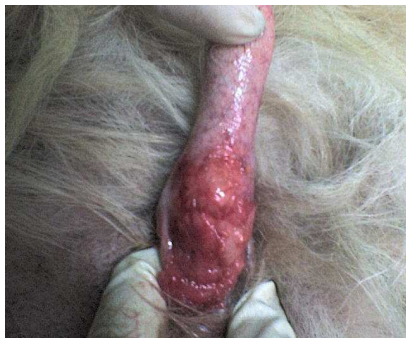


Figura 58. Aparición segundo nódulo - Mono



Figura 59. Tercera Semana - Mono



Figura 60. Aparición tercer nódulo - Mono



Figura 61. Cuarta Semana - Mono



Figura 62. Aparición cuarto nódulo - Mono



Figura 63. Quinta Semana - Mono



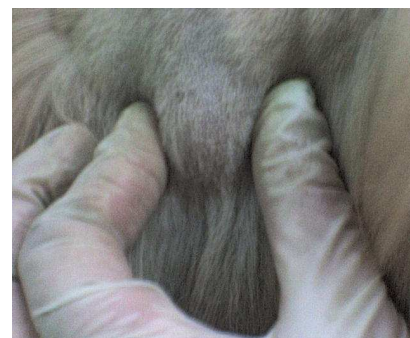
Figura 64. Aparición quinto nódulo - Mono



Figura 65. Sexta Semana - Mono



Figura 66. Aparición sexto nódulo - Mono



6.3 ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DE LAS BIOPSIAS DE PIEL Y TEJIDO SUBCUTÁNEO – PACIENTE MATÍAS

Se realizó el estudio histopatológico de dos nódulos, resultado de una lesión aguda y una crónica. El paciente fue escogido al azar y las respectivas lecturas de las placas se presentan a continuación:

- Lesión aguda.
 - Capilares dilatados y llenos de abundantes eritrocitos
 - Gran infiltrado inflamatorio de leucocitos polimorfonucleares principalmente neutrófilos y eosinófilos.

- Lesión crónica.
 - Hiperplasia epidermal con evidente hiperqueratosis e incremento del pigmento melánico
 - Infiltrado inflamatorio de leucocitos polimorfonucleares y mononucleares
 - Trayectos con proliferación de tejido fibroso
 - Folículos pilosos en fase de telogén.

6.4 CLASIFICACIÓN DE LA INFORMACIÓN PROVENIENTE DE LAS MEDICIONES TUMORALES DE CADA PACIENTE

A continuación en las tablas. 1, 2 y 3 se presentan los datos numéricos provenientes de las mediciones efectuadas semanalmente incluyendo la medición inicial antes de instaurar los tratamientos.

Tabla 1. Medidas de los tumores en pacientes tratados por vía intravenosa.

Medición Semanas	Pepe		Tomás		Paguasi		Cindy		Pinina		Nina		Motas	
	Ancho (cms)	Alto (cms)	Ancho (cms)	Alto (cms)	Ancho (cms)	Alto (cms)	Ancho (cms)	Alto (cms)	Ancho (cms)	Alto (cms)	Ancho (cms)	Alto (cms)	Ancho (cms)	Alto (cms)
Dia 0	3,1	3,8	2,1	1,3	3,4	3	3,4	3,7	2,9	3,4	2,1	2,7	2	3
Dia 8	2,1	2,8	2	1,5	3	2,5	2,5	3,2	1,6	1,9	2	1	1,8	3
Dia 16	1,3	1,8	1,7	1,1	2,4	1	0,7	1,2	1	1,6	1,1	0,6	1	1,7
Dia 24	1,5	1,6	1,4	1	1,8	1,2	0,5	0,8	0,5	1,5	0,3	0,2	0,7	0,6
Dia 32	1,3	1,3	1,1	0,8	1,7	1	0,5	0,7	0,4	0,9	0	0	0,6	0,5
Dia 40	1,2	1,3	0,9	0,5	1,7	0,9	0,4	0,7	0,4	0,9	0	0	0	0
Dia 48	1,2	1,3	0,5	0,3	1,5	0,9	0,5	1	0,3	0,8	0	0	0	0

Tabla 2. Medidas de los tumores en pacientes tratados por vía subcutánea.

Medición Semanas	Rocky		Mono		Matias		Yayito		Susy		Luna		Manchas	
	Ancho (cms)	Alto (cms)	Ancho (cms)	Alto (cms)	Ancho (cms)	Alto (cms)	Ancho (cms)	Alto (cms)	Ancho (cms)	Alto (cms)	Ancho (cms)	Alto (cms)	Ancho (cms)	Alto (cms)
Dia 0	4,4	5,8	2,6	2,1	3,5	2,4	1,5	2	2,7	3,5	5,3	4,2	0,7	1,2
Dia 8	3,9	4,5	2,2	1,8	1,6	1,8	1,4	2	2,7	3,3	4,4	3,9	0,7	0,3
Dia 16	3,3	4,3	2	1,5	1,2	1,1	1,1	1,5	2,7	3	4,3	3,6	0,5	0,3
Dia 24	2,2	2	1,2	0,8	0,7	1,1	0,8	1,5	1,3	2,1	2	2	0	0
Dia 32	2,1	2	1,2	0,5	0,7	1,1	0	0	1,2	1,3	1,6	1,2	0	0
Dia 40	1,4	1,5	1,1	0,5	0,5	1,1	0	0	0,5	0,8	0,8	0,5	0	0
Dia 48	1,3	2,1	0,8	0,5	0,5	1,1	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 3. Superficie de los tumores semana a semana de cada paciente.

Paciente	Tratamiento	Superficie Tumor Inicial (Día 0) cm ²	Superficie 1 ^a Semana (Día 8) cm ²	Superficie 2 ^a Semana (Día 16) cm ²	Superficie 3 ^a Semana (Día 24) cm ²	Superficie 4 ^a Semana (Día 32) cm ²	Superficie 5 ^a Semana (Día 40) cm ²	Superficie Tumor Final (Día 48) cm ²	# de Días Involución Completa
Pepe	Intravenoso	11,78	5,88	2,3	2,4	1,69	1,56	1,56	>48
Tomás	Intravenoso	3,15	2,6	1,87	1,4	0,88	0,45	0,15	>48
Motas	Intravenoso	6,0	5,4	1,7	0,42	0,3	0	0	40
Paguasi	Intravenoso	10,2	7,5	2,4	2,16	1,7	1,53	1,35	>48
Cindy	Intravenoso	12,58	8,0	0,84	0,4	0,35	0,28	0,5	>48
Pinina	Intravenoso	9,86	3,0	1,6	0,75	0,36	0,36	0,24	>48
Nina	Intravenoso	5,67	2,0	0,66	0,06	0	0	0	32
Yayito	Subcutáneo	3,0	2,8	1,65	1,2	0	0	0	32
Luna	Subcutáneo	22,26	17,16	15,48	4,0	1,92	0,4	0	48
Rocky	Subcutáneo	25,52	17,55	14,19	4,4	4,2	4,1	2,73	>48
Susy	Subcutáneo	9,45	8,91	8,1	2,73	1,56	0,4	0	48
Matías	Subcutáneo	8,4	2,88	1,32	0,77	0,77	0,55	0,55	>48
Mono	Subcutáneo	5,46	3,96	3,0	0,96	0,6	0,55	0,40	>48
Manchas	Subcutáneo	0,84	0,21	0,15	0	0	0	0	24

6.5 ANÁLISIS GRÁFICO DE LAS EVOLUCIONES TUMORALES

Con respecto a los datos consignados en las tablas 1, 2 y 3 se elaboraron las siguientes gráficas de dispersión mostradas en las figuras 67 a la 70 en las que se expone la evolución de la masa tumoral en los pacientes tratados con vincristina aplicada vía intravenosa o subcutánea durante las seis semanas de investigación.

Figura 67. Evolución tumoral con el uso de la vía intravenosa

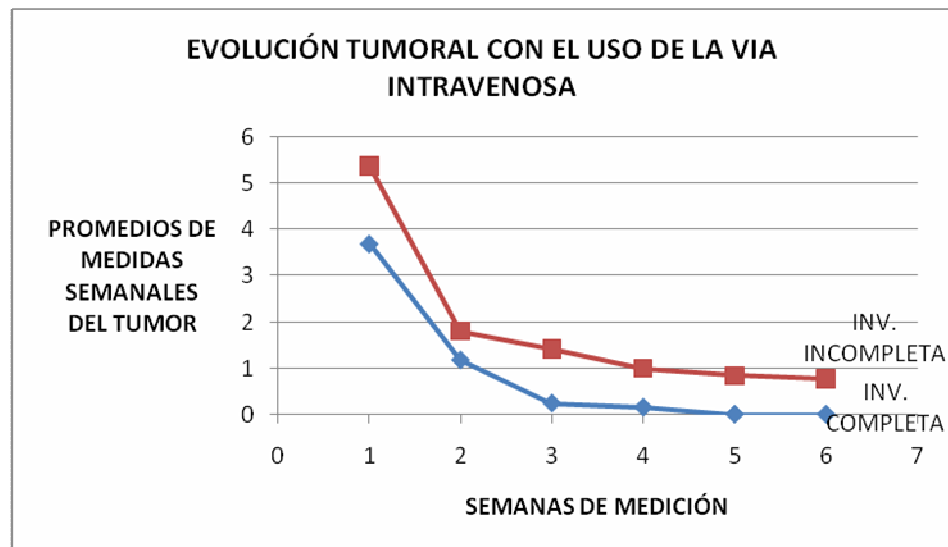


Figura 68. Evolución tumoral con el uso de la vía subcutánea

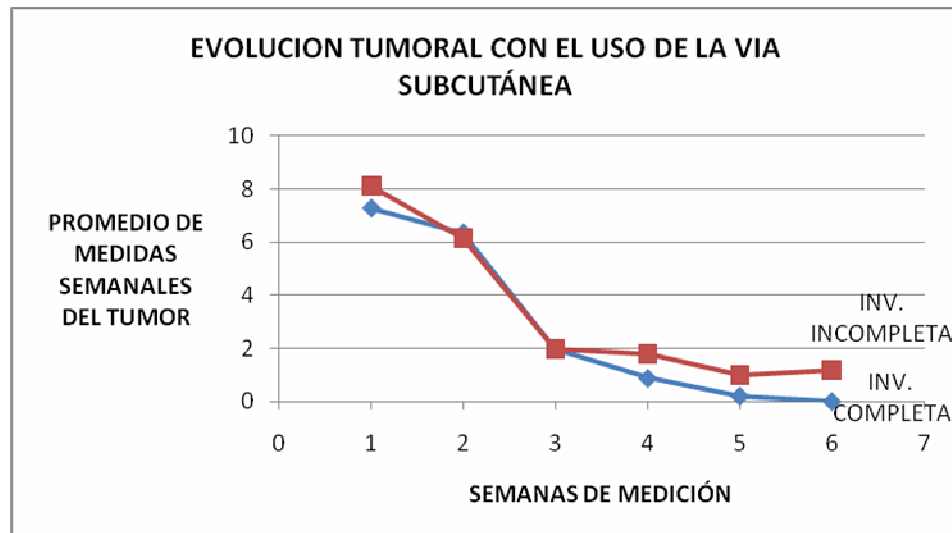


Figura 69. Evolución tumoral de los pacientes con involución completa en ambos tratamientos

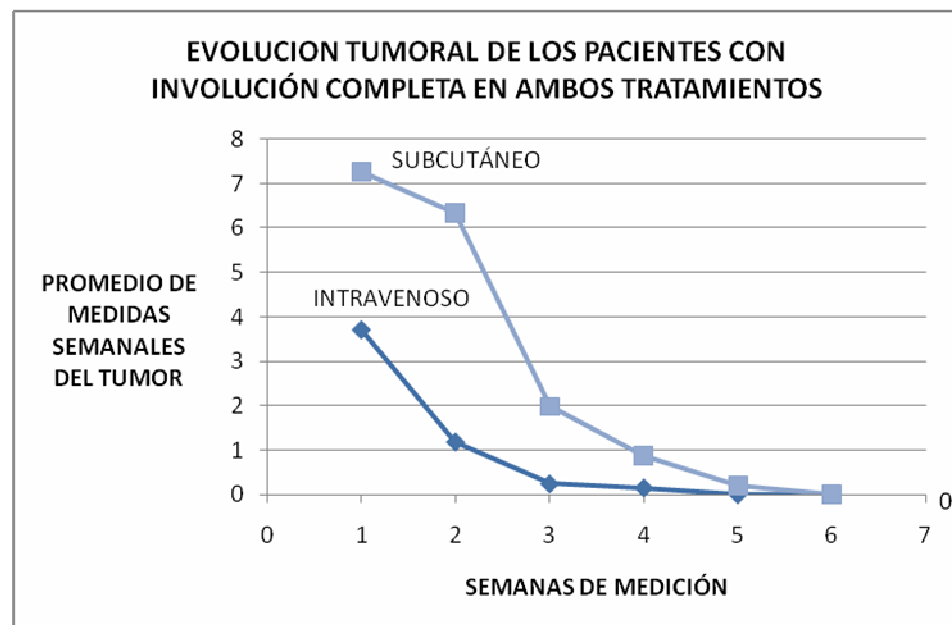
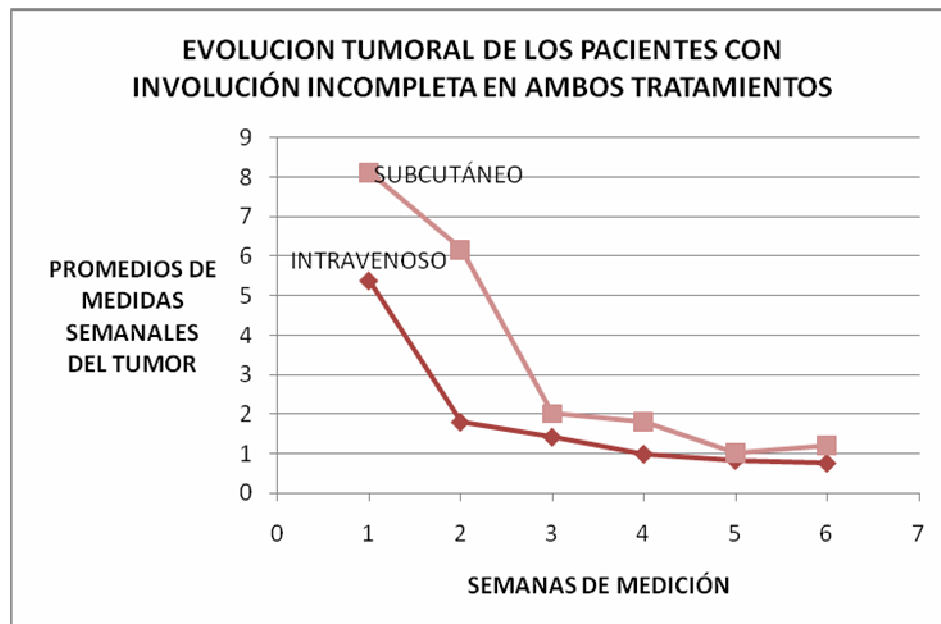


Figura 70. Evolución tumoral de los pacientes con involución incompleta en ambos tratamientos



6.6 CLASIFICACIÓN DE PACIENTES SEGÚN EL PORCENTAJE DE INVOLUCIÓN DE LA MASA TUMORAL EN LOS DÍAS DE SEGUIMIENTO

Seguidamente, con base en las medidas de las tablas 1, 2 y 3 se procedió a calcular el porcentaje de pacientes según la involución de la masa neoplásica semana a semana tras los tratamientos y/o controles, expresadas en los cuadros 2 y 3.

Cuadro 2. Clasificación de pacientes según el porcentaje de involuación de la masa tumoral en los días de seguimiento en el tratamiento intravenoso

	hembras				machos				RC general
	100-60%	60-40%	40-0.1%	Mas a no evidente	100 – 60%	60-40%	40-0.1%	Mas a no evidente	
Dia 8	50%	0%	50%	0%	66.6%	33.3%	0%	0%	0%
Dia 16	0%	0%	100%	0%	33.3%	0%	66.6%	0%	0%
Dia 24	0%	0%	100%	0%	0%	33.3%	66%	0%	0%
Dia 32	0%	0%	75%	25%	0%	0%	99.9%	0%	14.2%
Dia 40	0%	0%	50%	50%	0%	0%	99.9%	0%	28.4%
Dia 48	0%	0%	50%	50%	0%	0%	99.9%	0%	28.4%

Cuadro 3. Clasificación de pacientes según el porcentaje de involuación de la masa tumoral en los días de seguimiento en el tratamiento subcutáneo

	Hembras				machos				RC general
	100-60%	60-40%	40-0.1%	Mas a no evidente	100 – 60%	60-40%	40-0.1%	Mas a no evidente	
Dia 8	66,6%	33,3%	0%	0%	75%	0%	25%	0%	0%
Dia 16	66,6%	33,3%	0%	0%	50%	25%	25%	0%	0%
Dia 24	0%	0%	66,6%	33,3%	0%	0%	100%	0%	14,2%
Dia 32	0%	0%	66,6%	33,3%	0%	0%	75%	25%	28,4%
Dia 40	0%	0%	66,6%	33,3%	0%	0%	75%	25%	28,4%
Dia 48	0%	0%	0%	99,9%	0%	0%	75%	25%	56,8%

6.7 ANÁLISIS GRÁFICO PORCENTUAL DE PACIENTES SEGÚN LA INVOLUCIÓN DE LA MASA TUMORAL

Igualmente en base a los datos consignados en estos cuadros, se elaboraron los siguientes diagramas circulares de las figuras 71 a la 76, en las que se muestra los diferentes porcentajes de pacientes con resolución completa e incompleta tratados con vincristina aplicada vía intravenosa o subcutánea durante las seis semanas de investigación.

Figura 71. Porcentajes de pacientes con involución completa e incompleta en el tratamiento intravenoso

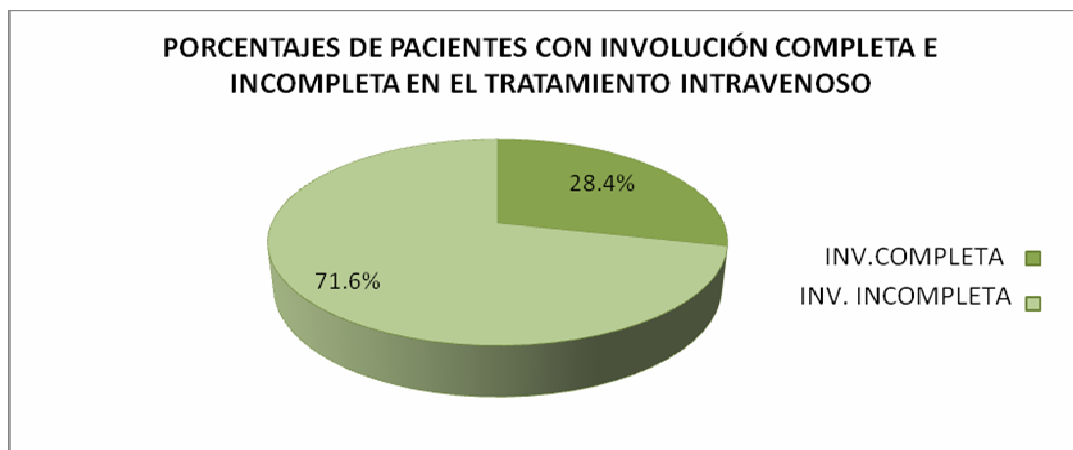


Figura 72. Porcentajes de pacientes con involuación completa e incompleta en el tratamiento subcutáneo

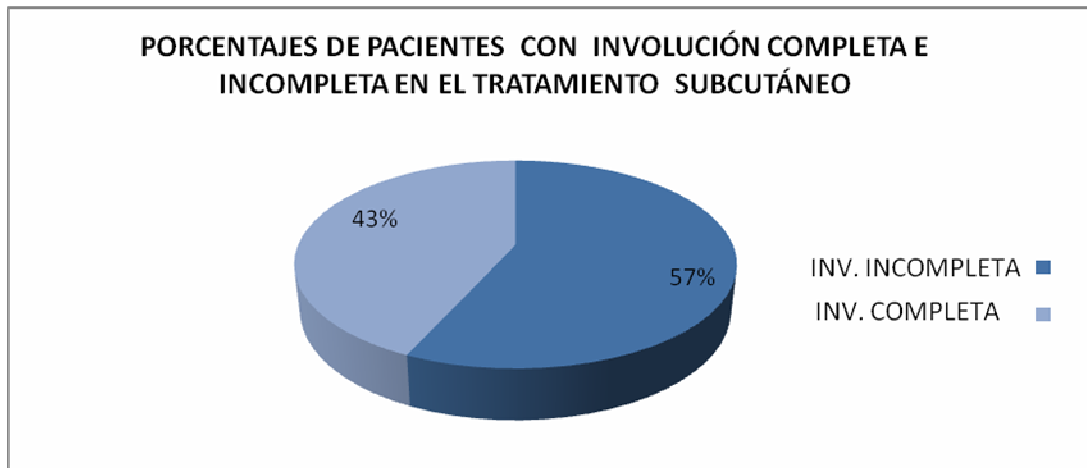


Figura 73. Porcentajes de pacientes con involuación completa en la vía intravenosa y la subcutánea

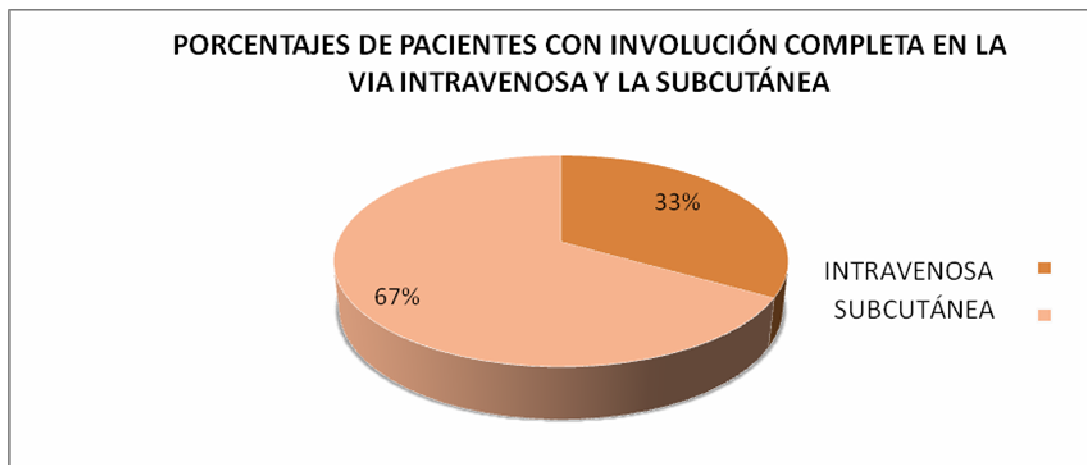


Figura 74. Porcentajes de pacientes con involuación incompleta en la intravenosa y subcutánea

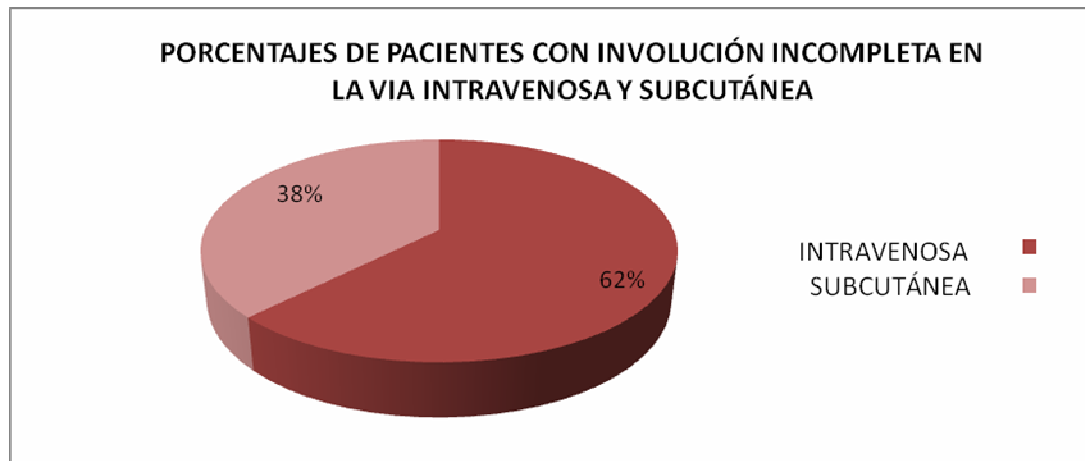


Figura 75. Porcentajes de pacientes con involuación completa e incompleta independientes de la vía de administración

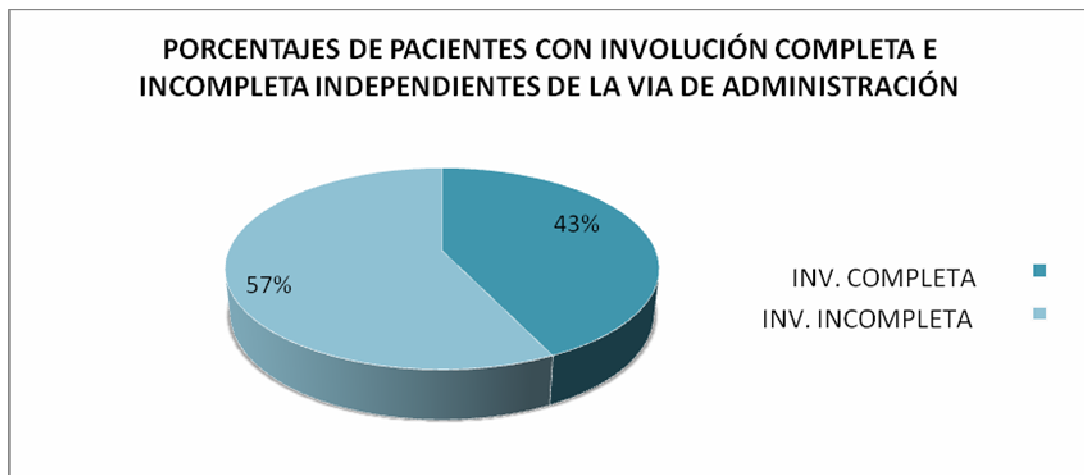
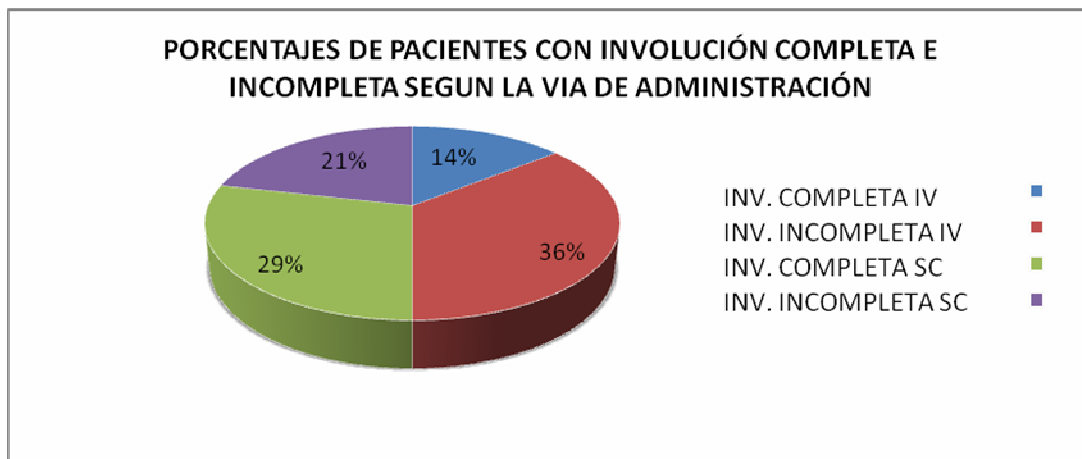


Figura 76. Porcentajes de pacientes con involución completa e incompleta según la vía de administración



6.8 CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN EL NÚMERO DE DÍAS NECESARIOS PARA OBTENER LA INVOLUCIÓN TUMORAL COMPLETA

Luego, los datos fueron organizados en los cuadros 4 y 5 según el número de días necesarios para obtener la resolución completa del tumor en los pacientes pertenecientes a ambos grupos. En la última columna se ubican los pacientes que no alcanzaron la regresión total del tumor dentro del número de dosis máximas establecidas. Posteriormente, se realizó la gráfica de barras presentada en la figura 77 como complemento de las tablas mencionadas anteriormente.

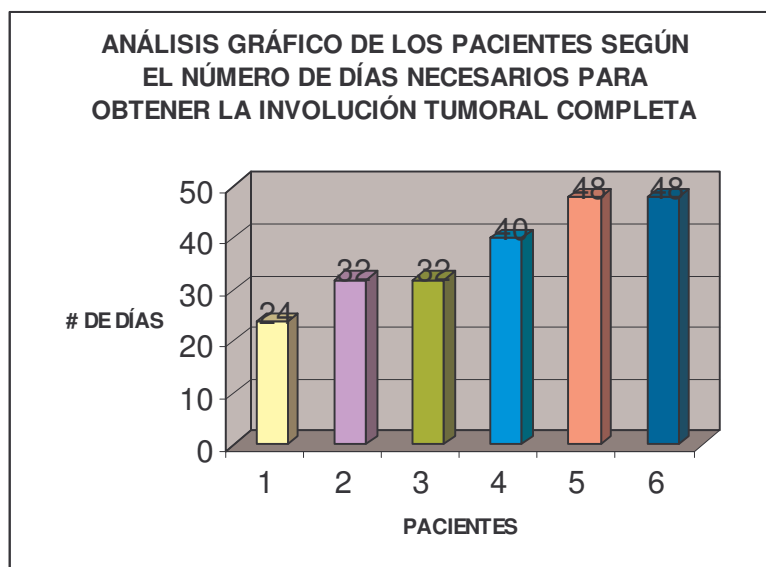
Cuadro 4. Clasificación de los pacientes según el número de días necesarios para obtener la involución tumoral completa con el tratamiento intravenoso

Involución completa Paciente	Día 8	Día 16	Día 24	Día 32	Día 40	Día 48	> 48 Días Involución incompleta
PEPE							X
TOMAS							X
PAGUASI							X
CINDY							X
PININA							X
NINA				X			
MOTAS					X		

Cuadro 5. Clasificación de los pacientes según el número de días necesarios para obtener la involución tumoral completa con el tratamiento subcutáneo

Involución Completa Paciente	Día 8	Día 16	Día 24	Día 32	Día 40	Día 48	>48 Días Involución Incompleta
ROCKY							X
MONO							X
MATIAS							X
YAYITO				X			
SUSY						X	
LUNA						X	
MANCHAS			X				

Figura 77. Análisis gráfico de los pacientes según el número de días necesarios para obtener la involución tumoral completa



6.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Después de finalizado el trabajo de campo y de haber completado la recolección de datos arrojados por el mismo, se procedió a su sistematización y análisis estadístico mediante el programa de software especializado Stat Graphics.

Debido a que en los grupos de estudio de los dos tratamientos, se encontró un número reducido de pacientes con involución tumoral completa respecto a los que tuvieron una involución tumoral incompleta, y a que estos últimos podrían ocasionar un sesgo en los resultados finales, las dos siguientes pruebas estadísticas, se basaron en la proporción de pacientes con involución tumoral completa en ambos grupos, y de este modo se definió si hubo diferencias significativas o no en cuanto a la proporción de animales que tuvieron involución tumoral completa en las dos vías de aplicación y en el tiempo necesario para producirse la involución tumoral completa haciendo uso de ellas.

Se efectuaron cálculos para encontrar las proporciones de animales con involución tumoral completa respecto a los que tuvieron una involución tumoral incompleta, el número de días promedio de involución total en los dos grupos, la varianza, y el tamaño de muestra. Los resultados fueron:

$$\begin{aligned}
 P_1 &= 2/7 = 28,6\% \\
 x_1 &= 32 \text{ días} \\
 S_1 &= 5,56 \\
 n_1 &= 2
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 P_2 &= 4/7 = 57,1\% \\
 x_2 &= 38 \text{ días} \\
 S_2 &= 12 \\
 n_2 &= 4
 \end{aligned}$$

6.9.1 Primera prueba estadística: Contraste de Hipótesis – Diferencia de proporciones de animales con involución tumoral completa en los grupos.

Se planteó de la siguiente manera la hipótesis nula y la alterna, no teniendo en cuenta las medias de los grupos si no las proporciones de animales con involución completa en cada uno de ellos:

H_0 = No existen diferencias entre las proporciones de animales con involución tumoral completa en los dos tratamientos.

H_1 = Existen diferencias entre las proporciones de animales con involución tumoral completa en los dos tratamientos, es decir

$$H_0: \pi_1 = \pi_2 \quad \text{o} \quad \pi_1 - \pi_2 = 0$$

$$H_1: \pi_1 \neq \pi_2 \quad \text{o} \quad \pi_1 - \pi_2 \neq 0$$

Proporciones de la Muestra = 0,286 y 0,571

Tamaños de la Muestra = 7 y 7

Aproximado 95,0% intervalo de confianza para la diferencia entre proporciones:

[-0,78148 ; 0,21148]

Hipótesis Nula: diferencia entre proporciones = 0,0

Alternativa: no igual

Estadístico z calculado = -1,07745

p-Valor = 0,28128

No rechazar la hipótesis nula para $\alpha = 0,05$.

- Análisis:

Este análisis muestra los resultados de realizar el contraste de hipótesis referente a la diferencia de proporciones ($\pi_1 - \pi_2$) de dos muestras de distribución binomial. Las dos hipótesis a considerar son:

Hipótesis Nula: $\pi_1 - \pi_2 = 0,0$

Hipótesis Alternativa: $\pi_1 - \pi_2 \neq 0,0$

En la primera muestra de 7 observaciones, la proporción de la muestra es igual a 0,286. En la segunda muestra de 7 observaciones, la proporción de la muestra es igual a 0,571. Puesto que el p-valor para el test es superior o igual a 0,05, la hipótesis nula no puede rechazarse para el 95,0% de nivel de confianza. El intervalo de confianza muestra que los valores de $\pi_1 - \pi_2$ soportado por los datos se encuentran entre -0,78148 y 0,21148.

6.9.2 Segunda prueba estadística: Prueba de Mann-Whitney (Wilcoxon) Contraste de hipótesis - Diferencias en el tiempo necesario para producirse la involución tumoral completa haciendo uso de las dos vías de aplicación.

Comparación de Medianas: Mediana de la muestra 1: 36,0
Mediana de la muestra 2: 40,0

Contraste W de Mann-Whitney (Wilcoxon) para comparar medianas:

H_0 = No existen diferencias entre los tiempos de involución completa en los dos tratamientos

H_1 = No existen diferencias entre los tiempos de involución completa en los dos tratamientos

Hipótesis nula: mediana1 = mediana2

Hipótesis alt.: mediana1 \neq mediana2

Rango medio de la muestra 1: 3,25

Rango medio de la muestra 2: 3,625

$W = 4,5$ ***P-Valor = 0,999994***

- Análisis:

Esta opción ejecuta el test de Mann-Whitney W para comparar las medianas de las dos muestras. Este test se realiza combinando las dos muestras, ordenando los valores de menor a mayor, y comparando la media de los rangos de las dos muestras en los datos combinados. Dado que el p-valor es mayor o igual a 0,05, no existe diferencia estadísticamente significativa entre las medianas para un nivel de confianza del 95,0%.

- ❖ Análisis general:

El P- valor resultante o probabilidad de que los resultados sean productos del azar en las dos pruebas estadísticas utilizadas fue > 0.05 , lo cual demuestra que con la primera prueba estadística no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones de animales con involución tumoral completa haciendo uso de las dos vías de aplicación, y en la segunda prueba estadística no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los tiempos de involución tumoral completa en los dos grupos objeto de este estudio.

6.9.3 Análisis de regresión. Teniendo en cuenta que en las anteriores pruebas estadísticas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tiempos de involución tumoral completa en ambos tratamientos, y que se halló un porcentaje representativo de pacientes cuya involución fue incompleta, se decidió verificar si el tamaño del tumor es un factor influyente en la respuesta de los pacientes a cada uno de los tratamientos instaurados, afectando directamente en la eficacia y eficiencia de la Vincristina ante el Tumor Venéreo Transmisible.

Utilizando los datos consignados en la cuadro 3, se efectuó un Análisis de Regresión con el software especializado Statgrafics Plus 5.1, encontrando los siguientes resultados, registrados en la figura 78 y 79.

❖ Análisis de regresión – modelo lineal: $Y = a + b \cdot X$

Variable dependiente: Medición tumor final

Variable Independiente: Medición tumor inicial

Análisis de Varianza

Fuente	Suma de resultados	° de lib.	Resultado Princ.	F-Ratio	P-Valor
Modelo	4,12919	1	4,12919	17,97	0,0054
Residual	1,37861	6	0,229769		

Coefficiente de correlación = 0,865851; el anterior valor se acerca a 1, esto indica que la relación entre la medida final del tumor y la medida inicial del tumor es directa.

El P- valor obtenido es < a 0.05, indicando que existe significancia estadística en la relación de las variables evaluadas.

A partir de que el p-valor en la tabla de ANOVA es menor que 0.01, hay una relación estadísticamente significativa entre la medida del tumor final y la medida del tumor inicial con el 99% de nivel de confianza.

- Análisis:

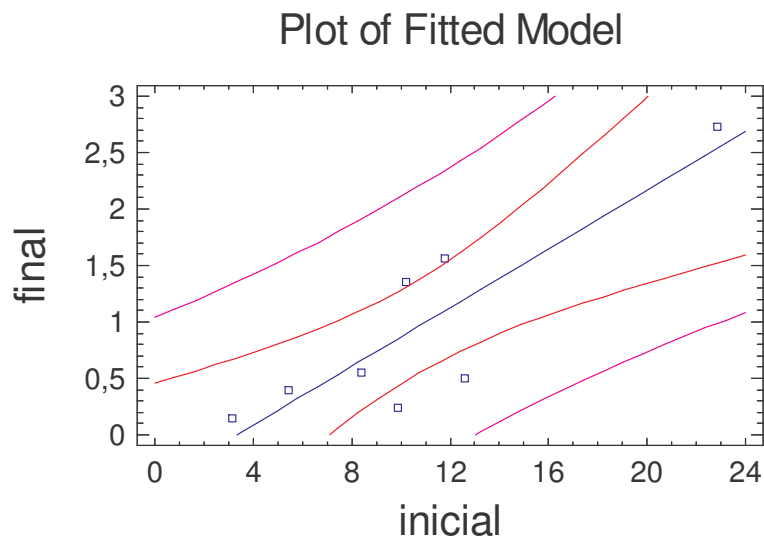
El producto muestra los resultados de aplicar un modelo lineal para describir la relación entre la medida del tumor final y la medida del tumor inicial. La ecuación del modelo aplicado es:

$$\text{final} = -0,437229 + 0,130208 \cdot \text{inicial}$$

Lo anterior indica que cuando el tamaño de tumor promedio inicial aumenta o disminuye en 1 cm^2 , el tamaño del tumor final habrá disminuido en 0.13 cm^2 menos o más según haya disminuido o aumentado respectivamente el tamaño del tumor promedio inicial. Por ejemplo:

Si un tumor tiene una superficie inicial de 30 cm^2 y otro tiene una superficie de 31 cm^2 , este último medirá 0.13 cm^2 más que el primero en su superficie final.

Figura 78. Medida tumor inicial vs. medida tumor final



❖ Análisis de Regresión - Modelo Lineal: $Y = a + b \cdot X$

Variable: Dependiente ndías

Variable Independiente: inicial

Análisis de Varianza

Fuente	Suma de Resultados	º de lib.	Resultado Principal	F-Ratio	P-Valor
Modelo	302,671	1	302,671	7,26	0,0544
Residual	166,663	4	41,6657		

Coeficiente de Correlación = 0,803053 el anterior valor se acerca a 1, esto indica que la relación entre el número de días necesarios para alcanzar la involución completa del tumor y la medida inicial del tumor es directamente proporcional.

El P- valor obtenido es < a 0.05, indicando que existe significancia estadística en la relación de las variables evaluadas.

A partir de que el p-valor en la tabla de ANOVA es menor que 0,10, hay una relación estadísticamente significativa entre el número de días necesarios para obtener la involución completa del tumor y la medida inicial de este con el 90% de nivel de confianza.

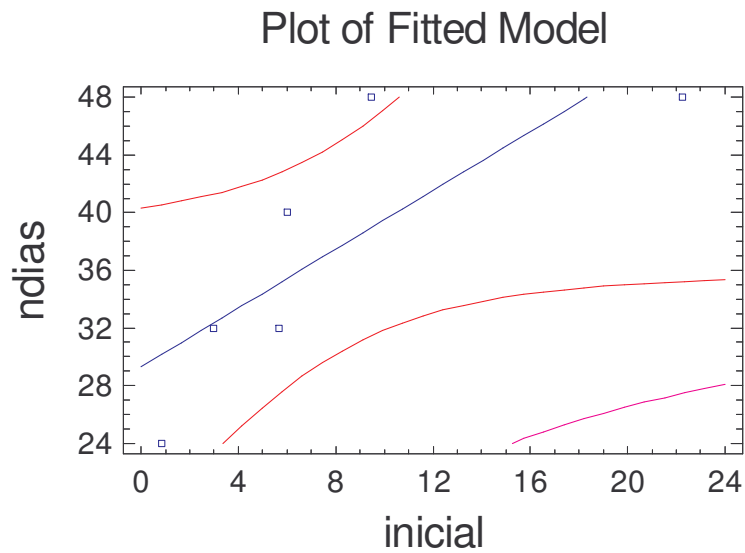
- Análisis:

El producto muestra los resultados de aplicar un modelo lineal para describir la relación entre el número de días necesarios para obtener la involución completa del tumor y la medida del tumor inicial. La ecuación del modelo aplicado es:

$$\text{ndias} = 29,3077 + 1,01978 \cdot \text{inicial}$$

De lo anterior se deduce que el promedio mínimo de días necesarios para alcanzar la involución completa del tumor en los pacientes de este estudio es de 29 días, y que si el tamaño del tumor promedio inicial aumenta o disminuye en 1 cm², requerirá 1 día más o 1 día menos en obtenerse la involución completa.

Figura 79. Medida tumor inicial Vs. número de días necesarios para obtener la involución tumoral completa



❖ **Análisis final:**

El tamaño inicial del tumor incide en la respuesta final de este al tratamiento antineoplásico, por lo cual la reducción del tumor es proporcional a su tamaño inicial y a su vez, el tamaño final del tumor es proporcional al tamaño inicial de éste, en los casos en que no haya tenido una involución completa.

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1 CONCLUSIONES

- ❖ El P- valor resultante o probabilidad de que los resultados sean productos del azar en las dos pruebas estadísticas utilizadas fue > 0.05 , lo cual demuestra que con la primera prueba estadística no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones de animales con involución tumoral completa haciendo uso de las dos vías de aplicación, y en la segunda prueba estadística no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los tiempos de involución tumoral completa en los dos grupos objeto de este estudio.

- ❖ Al observar el comportamiento de la curva en las gráficas en donde se muestra la eficiencia de la Vincristina por vía intravenosa Vs. vía subcutánea, se deduce que ésta última es descriptivamente mas eficiente respecto al tiempo de involución de la masa tumoral en comparación con la primera a pesar de no encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre estas dos vías de aplicación del medicamento.

- ❖ El análisis de regresión en donde se aplicó un modelo lineal para describir la relación entre el tamaño del tumor final y el tamaño del tumor inicial, indica que cuando el tamaño de tumor promedio inicial aumenta o disminuye en 1 cm^2 , el tamaño del tumor final habrá disminuido en 0.13 cm^2 menos o más según haya disminuido o aumentado respectivamente el tamaño del tumor promedio inicial.

- ❖ El análisis de regresión en donde se aplicó un modelo lineal para describir la relación entre el número de días necesarios para obtener la involución completa del tumor y la medida del tumor inicial, indica que el promedio mínimo de días necesarios para alcanzar la involución completa del tumor en los pacientes de este estudio es de 29 días, y si el tamaño del tumor promedio inicial aumenta o disminuye en 1 cm^2 , se requerirá 1 día más o 1 día menos en obtenerse la involución completa.

- ❖ El tamaño inicial del tumor incide en la respuesta final de este al tratamiento antineoplásico, por lo cual la reducción del tumor es proporcional a su tamaño inicial y a su vez, el tamaño final del tumor es proporcional al tamaño inicial de éste, en los casos en que no haya tenido una involución completa.
- ❖ Múltiples autores reportan una efectividad del 100% con el uso de la Vincristina en el tratamiento del TVT canino, aplicando un rango de 4 a 6 dosis máximas; en este ensayo clínico de campo, se encontró una efectividad entre el 90 y 95%, esto debido a la heterogeneidad de las características clínicas de los animales de muestra, producto de las desfavorables condiciones medioambientales y de manejo a las que venían siendo expuestos anteriormente. Dichas condiciones medioambientales tales como exposiciones prolongadas a temperaturas extremas, hacinamiento, humedad, sanidad deficiente y condiciones de manejo como mala alimentación, consumo de aguas contaminadas, ausencia de vacunaciones y desparasitaciones periódicas, resultan en problemas médicos como anemia, desnutrición, inmunosupresión, parasitismo, enfermedades dermatológicas, y toda clase de patologías sistémicas que finalmente podrían influir decisivamente en la evolución satisfactoria del cuadro neoplásico del paciente y la efectividad de la droga.
- ❖ La efectividad de la Vincristina ocasionalmente está ligada a la cronicidad y/o a un mayor tamaño del tumor, puesto que al haber aplicado el límite de dosis recomendadas se encontró que en algunos pacientes con tumores de éstas características, hubo una estabilidad temporal de la involución neoplásica y posteriormente en ciertos pacientes se observaron disminuciones paulatinas del TVT y en otros, aumentos graduales de éstos, lo cual coincide con lo reportado por los autores Martins Mello, Ferreira De Souza y Gobello.
- ❖ En una pequeña proporción de los animales de muestra (7,14%), se observó efectos colaterales de la quimioterapia tales como vómito, 'anorexia y depresión; en el porcentaje de pacientes restantes, e incluyendo el mencionado anteriormente, se presentó muda excesiva de pelaje únicamente.
- ❖ En el uso de la Vincristina por vía subcutánea, la reacción en el sitio de aplicación fue moderada, ya que a pesar de presentarse niveles de prurito de leve a intenso en el 71% de los pacientes, inflamación, tumefacción, fibrosis, enrojecimiento y exudado local debido al rascado, no se ocasionó necrosis de

piel y tejido subcutáneo como sucede en los casos de extravasación del quimioterápico con la utilización de la vía intravenosa.

- ❖ Al observar el comportamiento de los pacientes en los momentos de aplicación del medicamento antineoplásico, se evidenció claramente que la vía de aplicación subcutánea representa menores niveles de estrés al animal durante el procedimiento.
- ❖ En pacientes en donde independientemente de la vía de administración, la involución tumoral fue incompleta, se recetó Ciclofosfamida a dosis de 50 mg/m² cada 48 a 72 horas durante una semana como tratamiento complementario a la Vincristina, para continuar con la regresión del TVT.
- ❖ Los tiempos de involución tumoral completa reportados en los estudios de aplicación subcutánea de Vincristina de médicos veterinarios argentinos y mexicanos, fueron en promedio iguales a los tiempos de involución tumoral completa de los pacientes que alcanzaron este objetivo en el presente estudio, haciendo uso de esta vía.

7.2 RECOMENDACIONES

- ❖ Para futuros estudios se recomienda trabajar con muestras de mayor tamaño y de este modo encontrar una significancia estadística que coincida con el resultado gráfico y así descartar la intervención del azar.
- ❖ Se sugiere realizar estudios adicionales usando mayores diluciones del antineoplásico para aplicación vía subcutánea, con el fin de comprobar su eficiencia y las posibles disminuciones de las reacciones en el sitio de aplicación.
- ❖ Si se decide utilizar la vía de aplicación subcutánea, se recomienda al propietario y al Médico Veterinario tratante, evitar por varios medios el rascado del animal, de este modo se contribuye a impedir posibles autoinjurias ya que el prurito moderado a intenso en la zona de aplicación es común en estos pacientes.

- ❖ Es recomendable evaluar la condición hematológica del paciente con TVT previamente y durante el tratamiento con Vincristina por cualquiera de las dos vías, de esta forma se controla cualquier clase de alteración en los niveles normales de células sanguíneas.
- ❖ Se aconseja la utilización de antihistamínicos y antiinflamatorios en los casos en los que el nódulo ocasionado por la aplicación de la Vincristina, provoque demasiado prurito y tumefacción, originando estrés y molestias al paciente.
- ❖ Se recomienda al médico veterinario llevar a cabo paralelamente al tratamiento con Vincristina, tratamientos médicos complementarios en los pacientes que presenten cuadros clínicos patológicos con medicamentos que no este contraindicados a este antineoplásico, y de este modo mejorar su calidad de vida y por ende la respuesta inmunológica que garantice una involución tumoral adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

BIRCHARD, Stephen y SHERDING, Robert. Manual Clínico de procedimientos en pequeñas especies. 2 edición. Madrid, España: McGraw - Hill Interamericana de España, 2002. v.1. p. 455 – 457

BOSCOS, C. M. y VERVERIDIS, H.N. Canine TVT: Clinical Findings, Diagnosis and Treatment. [en línea]. Octubre 2004 [citado 16 de septiembre de 2006]
<http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2004&PID=8752&O=Generic>.

BOTANA LÓPEZ, Luis M. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Madrid, España: McGraw-Hill Interamericana de España, 2002. p. 596

DE BUEN DE ARGUERO, Nuria. Citología Diagnóstica Veterinaria. México, México: Editorial El Manual Moderno, 2001. p. 2 - 3, 30 - 31

DE LA TORRE, Sergio; LOMBINO, Mario y ROMERO GEI, Eduardo. Terapia alternativa para el tratamiento del Tumor Venéreo Transmisible o Tumor de Sticker: Vincristina subcutánea una alternativa efectiva sencilla y segura. [en línea] 16 de diciembre de 2002 [citado 14 de octubre de 2006]
http://www.drdelatorre.com.ar/trabajos/tumor_de_sticker.pdf.

FAJARDO, Rosita y CIFUENTES, Jorge. Diccionario Geográfico de Colombia. Santa Fe de Bogotá: Instituto Geográfico “Agustín Codazzi”. p. 350

GOMEZ CANCINO, Francisco Julián. Uso de vincristina por vía subcutánea en tratamiento de TVT. [en línea]. Abril de 2006. [citado 14 de octubre de 2006] <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n040406.html>.

GRANT D.I. Manuales clínicos veterinarios: Enfermedades de la piel en perros y gatos. Segunda Edición. México, México: Editorial Mc. Graw Hill Interamericana de España, 1997. p 146

Manual Merck de Veterinaria. Quinta Edición. Barcelona, España: Océano Grupo Editorial, 2000. p.2457

MARTIN P, RICARDO H. Manejo Racional de la Terapia Oncológica. [en línea]. 5 de febrero de 2006. [citado 16 de octubre de 2006] <http://www.mevepa.cl/modules.php?name=News&file=article&sid=382>.

MARTINS MELLO, M.I; FERREIRA DE SOUZA, F y GOBELLO, C. Tumor Venéreo Transmisible Canino: Etiología, patología, diagnóstico y tratamiento. [en línea]. 25 de Abril de 2005. [citado 16 de octubre de 2006] http://www.ivis.org/advances/Concannon/gobello2_es/chapter.asp?LA=2.

MORGAN, Rhea V; BRIGHT, Ronald M. y SWARTOUT, Margaret S. Clínica de Pequeños Animales.4 edición. Madrid, España: ELSEVIER España – SAUNDERS, 2004. p. 605

NELSON, Richard W y COUTO, C. Guillermo. Pilares de Medicina Interna en Animales Pequeños. Buenos Aires, Argentina: Editorial Inter-Médica, 2005. p. 669-670, 789,798

RAO Mónica L. Efectos de la Vincristina en el tumor de Sticker. [en línea]. 15 de julio de 2005. [citado 16 de septiembre de 2006] http://www.oncologíaveterinaria.com/tumor_de_Sticker.htm.

RODOSKI, Suely y BARBOSA DE NARDI, Andrigo. Quimioterapia Antineoplásica em cães e gatos. Primera edición. Curitiba, Brasil: Editora Maio. 2004. p. 98 – 102, 190

TIZARD, Ian. Inmunología Veterinaria. Quinta Edición. México, México: McGraw-Hill Interamericana de España, 1998. p. 365, 529, 531, 535

TRICCA, Guillermo. Tumor Venéreo Transmisible. [en línea] 7 de Abril de 2003. [citado 14 de octubre de 2006] <http://www.portalveterinaria.com/modules.php?name=Articles&file=article&sid=180>.

TRIGO TAVERA, Francisco y MATEOS POUMIAN, Armando. Patología General Veterinaria. Segunda Edición. México, México: McGraw-Hill Interamericana de España, 1993.p. 4-5, 211-213

ANEXOS

Anexo A. Formato de seguimiento de pacientes - Pepe

GRUPO A (VINCRISTINA INTRAVENOSA)

NOMBRE: PEPE

SEXO: MACHO

PESO: 6,5 KG

RAZA: CRIOLLO

EDAD APROXIMADA: 13 AÑOS

DESCRIPCIÓN DE LAS LESIONES: Tumor hemorrágico de gran tamaño, ubicada en la base y bulbo del pene. Consistencia friable, pediculado. No se conoce el inicio de la lesión.

MEDIDA INICIAL DEL TUMOR: 3,1 cm de ancho x 3,8 cm de alto

DOSIS: 0,17 mg

# SEMANA DE APLICACION/ FECHA	REACCIÓN SITIO DE APLICACIÓN	EVOLUCIÓN LESIÓN TUMORAL (cms)
1 ^a Febrero 16	Ninguna. Aplicado en extremidad derecha.	2,1 de ancho x 2,8 de largo . Tumor pálido, disminución de la hemorragia, disminución del dolor.
2 ^a Febrero 23	Ninguna Aplicado en extremidad izquierda.	1,3 de ancho x 1,8 de largo. Tumor pálido, menos friable.
3 ^a Marzo 2	Ninguna. Aplicado en extremidad derecha.	1,5 de ancho x 1,6 de largo. Palidez de la masa tumoral.

4ª Marzo 9	Ninguna Aplicado en extremidad izquierda.	1,3 de ancho x 1,3 de largo Tumor pálido, disminución de volumen.
5ª Marzo 16	Ninguna. Aplicado en extremidad derecha.	1,3 de ancho x 1,2 de largo. Placa Tumoral.
6ª Marzo 23	Ninguna Aplicado en extremidad izquierda.	1,3 de ancho x 1,2 de largo. Placa Tumoral.

**Ane
xo
B.
For
mat
o
de
seg**

uimiento de pacientes - Tomás

GRUPO A (VINCRISTINA INTRAVENOSA)

NOMBRE: TOMÁS

SEXO: MACHO

PESO: 14 KG

RAZA: CRIOLLO

EDAD APROXIMADA: 13 AÑOS

DESCRIPCIÓN DE LAS LESIONES: Tumor pequeño en la punta del pene. Tumor bilobulado alrededor del bulbo del pene, sangrante, pediculado, contaminado, zonas congestionadas, consistencia friable. No se conoce el inicio de la lesión.

MEDIDA INICIAL DEL TUMOR: 2,1 cm de ancho x 1,5 cm de alto.

DOSIS: 0,29 mg.

# SEMANA/ FECHA	REACCIÓN SITIO DE APLICACIÓN	EVOLUCIÓN LESIÓN TUMORAL (cms)
1ª Marzo 16	Ninguna. Aplicada en extremidad derecha.	2,0 de ancho x 1,3 de largo. Ausencia de hemorragia
2ª Marzo 23	Ninguna. Aplicada en extremidad izquierda.	1,7 de ancho x 1,1 de largo. Aspecto hiperémico granulado.
3ª Marzo 30	Ninguna. Aplicada en extremidad derecha.	1,4 de ancho x 1,0 de largo. Aspecto congestionado

4 ^a Abril 7	Ninguna. Aplicada en extremidad izquierda.	1,1 de ancho x 0,8 de largo. Levemente congestionado.
5 ^a Abril 13	Ninguna. Aplicada en extremidad derecha.	0,9 de ancho x 0,5 de largo. Mucosa pálida.
6 ^a Abril 20	Ninguna. Aplicada en extremidad izquierda.	0,5 de ancho x 0,3 de largo. Tejido levemente granuloso.

Anexo C. Formato de seguimiento de pacientes -

Motas

GRUPO A (VINCRISTINA INTRAVENOSA)

NOMBRE: MOTAS

SEXO: HEMBRA

PESO: 8 KG

RAZA: POODLE

EDAD APROXIMADA: 3 AÑOS

DESCRIPCIÓN DE LAS LESIONES: Tumor de aspecto liso, hemorrágico, contaminado, doloroso al tacto, no friable, compacto. Ubicado en la totalidad del canal vaginal. No se conoce el inicio de la lesión.

MEDIDA INICIAL DEL TUMOR: 2,0 cm de ancho a 3,0 cm de alto

DOSIS: 0,2 mg

# SEMANA DE APLICACION/ FECHA	REACCIÓN SITIO DE APLICACIÓN	EVOLUCIÓN LESIÓN TUMORAL (cms)
1 ^a Mayo 4	Ninguna. Aplicada en extremidad izquierda.	1,8 de ancho x 3,0 de alto No hay cambios evidentes
2 ^a Mayo 11	Ninguna. Aplicada en extremidad izquierda.	1,0 de ancho x 1,7 de largo. Palidez, disminución de la hemorragia.
3 ^a Mayo 18	Ninguna. Aplicada en extremidad posterior	0,7 de ancho x 0,6 de largo.

	derecha.	Superficie retraída, aparición de tejido cicatrizal.
4 ^a Mayo 25	Ninguna. Aplicada en extremidad posterior derecha.	0,6 de ancho x 0,5 de largo. Tumor cambia a color rosa pálido, ausencia de hemorragia.
5 ^a Junio 1	Ninguna. Aplicada en extremidad izquierda.	Masa no evidente, tejido cicatrizal dorsal al clítoris.
6 ^a Junio 8 CONTROL.	Ninguna. Aplicada en extremidad izquierda.	Masa no evidente, tejido cicatrizal dorsal al clítoris.

Anexo D. Formato de seguimiento de pacientes -

Paguasi

GRUPO A (VINCRISTINA INTRAVENOSA)

NOMBRE: PAGUASI

SEXO: MACHO

PESO: 22 KG

RAZA: CRIOLLO

EDAD APROXIMADA: 6 AÑOS

DESCRIPCIÓN DE LAS LESIONES: Tumor de gran tamaño, hemorrágico, friable, congestionado, no contaminado, pediculado, ubicado en el bulbo y en la raíz del pene. La lesión se inició hace 2 años.

MEDIDA INICIAL DEL TUMOR: 3,4 cm de ancho x 3,0 cm de alto.

DOSIS: 0,39 mg

# SEMANA DE APLICACION/ FECHA	REACCIÓN SITIO DE APLICACIÓN	EVOLUCIÓN LESIÓN TUMORAL (cms)
1 ^a Mayo 9	Ninguna. Aplicada en extremidad derecha.	3,0 de ancho x 2,5 de largo, Consistencia friable, hemorragia moderada.
2 ^a Mayo 11	Ninguna. Aplicada en extremidad izquierda.	2,4 de ancho x 1,0 de largo. Disminución de la hemorragia, hiperemia moderada.
3 ^a Mayo 18	Ninguna. Aplicada en extremidad	1,8 de ancho x 1,2 de largo. Hemorragia moderada,

	derecha.	continúa friable.
4 ^a Mayo 25	Ninguna. Aplicada en extremidad izquierda.	1,7 de ancho x 1,0 de largo. Aparición de tejido cicatrizal, leve palidez.
5 ^a Junio 1	Ninguna. Aplicada en extremidad derecha.	1,7 de ancho x 0,9 de largo. Friabilidad moderada, hemorragia al tacto.
6 ^a Junio 8	Ninguna. Aplicada en extremidad izquierda.	1,5 de ancho x 0,9 de largo. Tejido pálido, aspecto de placa tumoral, ausencia de hemorragia al tacto.

Anexo E. Formato de seguimiento de pacientes - Cindy

GRUPO A (VINCRISTINA INTRAVENOSA)

NOMBRE: CINDY

SEXO: HEMBRA

PESO: 20 KG

RAZA: OVEJERO ALEMÁN

EDAD APROXIMADA: 6 AÑOS

DESCRIPCIÓN DE LAS LESIONES: Tumor contaminado, vulva deforme, hemorrágico, trabeculado, superficie irregular, friable, ubicado en el vestíbulo vaginal.

MEDIDA INICIAL DEL TUMOR: 3,4 cm de ancho x 3,7 cm de alto

DOSIS: 0,37 mg

# SEMANA DE APLICACION/ FECHA	REACCIÓN SITIO DE APLICACIÓN	EVOLUCIÓN LESIÓN TUMORAL (cms)
1 ^a Mayo 11	Ninguna. Aplicada en extremidad izquierda.	2,5 de ancho x 3,2 de largo. Hiperemia moderada, disminución de la hemorragia y de la contaminación.
2 ^a Mayo 18	Ninguna. Aplicada en extremidad derecha.	0,7 de ancho x 1,2 de largo. Se produce lobulación del

		tumor, remisión de la hemorragia.
3 ^a Mayo 25	Ninguna. Aplicada en extremidad izquierda.	0,5 de ancho x 0,8 de largo. Palidez de la mucosa vaginal.
4 ^a Junio 1	Ninguna. Aplicada en extremidad derecha.	0,5 de ancho x 0,7 de largo. Tejido pálido, menor número de papilas.
5 ^a Junio 8	Ninguna. Aplicada en extremidad izquierda.	0,4 de ancho x 0,7 de largo. Tejido pálido y en desprendimiento, no hay hemorragia.
6 ^a Junio 15	Ninguna. Aplicada en extremidad derecha.	0,5 de ancho x 1,0 de largo. Tejido tumoral residual en desprendimiento.

Anexo F. Formato de seguimiento de pacientes - Pinina
GRUPO A
(VINCRISTINA INTRAVENOSA)

NOMBRE: PININA

SEXO: HEMBRA

PESO: 13 KG

RAZA: CRIOLLO

EDAD APROXIMADA: 3,5 AÑOS

DESCRIPCIÓN DE LAS LESIONES: Tumor hemorrágico, trabeculado, contaminado, friable, superficie irregular, ubicado en el vestíbulo vaginal.

MEDIDA INICIAL DEL TUMOR: 2,9 cm de ancho x 3,4 cm de alto

DOSIS: 0,28 mg

# SEMANA DE APLICACION/ FECHA	REACCIÓN SITIO DE APLICACIÓN	EVOLUCIÓN LESIÓN TUMORAL (cms)
1 ^a Mayo 18	Ninguna. Aplicada en extremidad derecha.	1,6 de ancho x 1,9 de largo. Disminución de la

		hemorragia y de la contaminación, hiperemia moderada.
2ª Mayo 25	Ninguna. Aplicada en extremidad izquierda.	1,0 de ancho x 1,6 de largo. Tumor de aspecto liso.
3ª Junio 1	Ninguna. Aplicada en extremidad derecha.	0,5 de ancho x 1,5 de largo. Tumor de aspecto liso, remisión de la hemorragia.
4ª Junio 8	Ninguna. Aplicada en extremidad izquierda.	0,4 de ancho x 0,9 de largo. Aparición de tejido cicatrizal.
5ª Junio 15	Ninguna. Aplicada en extremidad derecha.	0,4 de ancho x 0,9 de largo. Tejido tumoral en desprendimiento.
6ª Junio 22	Ninguna. Aplicada en extremidad izquierda.	0,3 de ancho x 0,8 de largo.

Anexo G. Formato de seguimiento de pacientes - Nina

GRUPO A (VINCRISTINA)

INTRAVENOSA)

NOMBRE: NINA

SEXO: HEMBRA

PESO: 16 KG

RAZA: CRIOLLO

EDAD APROXIMADA: 5 AÑOS

DESCRIPCIÓN DE LAS LESIONES: Tumor hemorrágico, bilobulado, contaminado, trabeculado, no friable, ubicado en el canal vaginal.

MEDIDA INICIAL DEL TUMOR: 2,1 cm de ancho x 2,7 cm de alto

DOSIS: 0,31 mg

# SEMANA DE APLICACION/ FECHA	REACCIÓN SITIO DE APLICACIÓN	EVOLUCIÓN LESIÓN TUMORAL (cms)
1ª Mayo 11	Ninguna. Aplicada en extremidad izquierda.	1,0 de ancho x 1,0 de largo. Palidez de la mucosa, continúa el sangrado

		del tumor.
2ª Mayo 18	Ninguna. Aplicada en extremidad derecha.	1,1 de ancho x 0,6 de largo. Palidez de la mucosa.
3ª Mayo 25	Ninguna. Aplicada en extremidad izquierda.	0,3 de ancho x 0,2 de largo. Disminución de la hemorragia.
4ª Junio 1	Ninguna. Aplicada en extremidad derecha.	Masa no evidente.
5ª Junio 8 CONTROL	Ninguna. Aplicada en extremidad izquierda.	Masa no evidente.
6ª No se aplicó el medicamento.		

**Anexo H.
Formato de seguimiento de pacientes - Yayit**

o

**GRUPO B
(VINCRISTINA SUBCUTÁNEA)**

NOMBRE: YAYITO

SEXO: MACHO

PESO: 13 KG

RAZA: CRIOLLO

EDAD APROXIMADA: 12 AÑOS

DESCRIPCIÓN DE LAS LESIONES: Tumor bilobulado con infección secundaria (absceso), reacción inflamatoria marcada en bulbo, hemorrágico, friable, ubicado en el bulbo y el cuerpo del pene.

MEDIDA INICIAL DEL TUMOR: 1,5 cm de ancho x 2,0 de alto cms

DOSIS: 0,27 mg en 0,81 ml de solución salina al 0,9%

# SEMANA DE APLICACION/ FECHA	REACCIÓN SITIO DE APLICACIÓN	EVOLUCIÓN LESIÓN TUMORAL (cms)
1ª Mayo 11	Prurito moderado, descamación, eritema, no formó nódulo.	1,4 de ancho x 2,0 de largo. Palidez de la mucosa, disminución de la hemorragia.

2ª Mayo 18	Proceso de cicatrización de lesiones por rascado, no hay nódulos.	1,1 de ancho x 1,5 de largo. Palidez del tumor.
3ª Mayo 25	Hiperpigmentación de la piel, alopecia y descamación.	0,8 de ancho x 1,5 de largo. Placa tumoral en desaparición, aspecto granulado en la mucosa del bulbo.
4ª Junio 1	Hiperpigmentación de la piel, alopecia y descamación	Masa no evidente. Placa cicatrizal.
5ª Junio 8 CONTROL	Presencia de costras.	Masa no evidente.
6ª No se aplicó el medicamento.		

Anexo I. Formato de seguimiento de pacientes - Luna

GRUPO B (VINCRISTINA SUBCUTÁNEA)

NOMBRE: LUNA

SEXO: HEMBRA

PESO: 9 KG

RAZA: CRIOLLO

EDAD APROXIMADA: 4 AÑOS

DESCRIPCIÓN DE LAS LESIONES: Tumor de gran tamaño, de superficie irregular, hemorrágico, trabeculado, contaminado, ubicado en vestíbulo y canal vaginal.

MEDIDA INICIAL DEL TUMOR: 5,3 de ancho x 4,2 cm de alto

DOSIS: 0,22 mg en 0,66 ml de solución salina al 0,9%

# SEMANA DE APLICACION/ FECHA	REACCIÓN SITIO DE APLICACIÓN	EVOLUCIÓN LESIÓN TUMORAL (cms)
1ª Marzo 16	Lesiones por prurito moderado.	4,4 cm de ancho x 3,9 cm de largo.

		Presencia de secreción vulvar mucosa, hiperemia moderada.
2ª Marzo 23	Lesiones por prurito moderado.	4,3 de ancho x 3,6 de largo. Hiperemia moderada.
3ª Marzo 30	Prurito moderado y aparición de nódulo.	2,0 de ancho x 2,0 de largo. Mucosa pálida, tumor de aspecto liso.
4ª Abril 7	Nódulo pruriginoso.	1,6 de ancho x 1,2 de largo. Mucosa pálida, tumor ubicado en el interior del canal vaginal.
5ª Abril 13	Prurito intenso en nódulos, aumento de la temperatura local.	0,8 de ancho x 0,5 de largo. Remisión de la hemorragia.
6ª abril 20	Prurito intenso en nódulos.	Masa no evidente.

Anexo J. Formato de seguimiento de pacientes - Rocky
GRUPO B
(VINCRISTINA SUBCUTÁNEA)

NOMBRE: ROCKY

SEXO: MACHO

PESO: 14 KG

RAZA. CRIOLLO

EDAD APROXIMADA: 12 AÑOS

DESCRIPCIÓN DE LAS LESIONES: Tumor de gran tamaño y en estado avanzado retrayendo el prepucio completamente. Pene descubierto con proceso de queratinización superficial. Hemorrágico, presenta focos de infección, doloroso al tacto, consistente, contaminado. Ubicado en la base y bulbo del pene.

MEDIDA INICIAL DEL TUMOR: 4,4 cm de ancho x 5,2 cm de alto.

DOSIS: 0,29mg en 0,87ml de solución salina al 0,9%.

# SEMANA DE APLICACIÓN/ FECHA	REACCIÓN SITIO DE APLICACIÓN	EVOLUCIÓN LESIÓN TUMORAL (cms)
1ª Marzo 9	Tumefacción en la zona de aplicación, dolor moderado a la manipulación de los nódulos.	3.9 de ancho x 4.5 de largo. Disminución de la hemorragia y el enrojecimiento.
2ª Marzo 16	Tumefacción, dolor, autolaceración, eritema y prurito intenso.	3.3 de ancho x 4.3 de largo. Disminución de la contaminación.
3ª Marzo 23	Tumefacción, prurito, aumento de Tº local, hiperpigmentación.	2.2 de ancho x 2.0 de largo. Palidez. Pudo descender el prepucio.
4ª Marzo 30	Hiperpigmentación, dolor, endurecimiento de la piel.	2.1 de ancho x 2.0 de largo. Palidez, superficie más lisa.
5ª Abril 7	Hiperpigmentación, dolor, alopecia local.	1.4 de ancho x 1.5 de largo. Apariencia membranosa, placa tumoral.
6ª Abril 13	Hiperpigmentación, dolor, alopecia local.	1.3 de ancho x 2.1 de largo. Placa tumoral.

Anexo K. Formato de seguimiento de pacientes - Susy

GRUPO B (VINCRISTINA SUBCUTÁNEA)

NOMBRE: SUSY

SEXO: HEMBRA

PESO: 17 KG

RAZA. LABRADOR MESTIZO

EDAD APROXIMADA: 11 AÑOS

DESCRIPCIÓN DE LAS LESIONES: Masa tumoral mediana. Presenta desgarros por mordedura, vulva deformada, hemorrágica y contaminada ubicada en el vestíbulo vaginal.

MEDIDA INICIAL DEL TUMOR: 2,7 cm de ancho x 3,5 cm de alto.
 DOSIS: 0,33mg en 0,99ml de solución salina al 0,9%.

# SEMANA/ FECHA	REACCIÓN SITIO DE APLICACIÓN	EVOLUCIÓN LESIÓN TUMORAL (cms)
1ª Marzo 16	Formación de bubón, ausencia de prurito.	2,7 de ancho x 3,3 de largo. Disminución de la hemorragia.
2ª Marzo 23	Nódulos tumefactos, aumento de temperatura local, no hay prurito.	2,7 de ancho x 3,0 de largo. Cicatrización de heridas por mordedura.
3ª Marzo 30	Nódulos en proceso de fibrosis, ausencia de prurito.	1,3 de ancho x 2,1 de largo. Palidez de la mucosa. Ausencia de hemorragia.
4ª Abril 7	Nódulos fibrosos, no hay prurito.	1,2 de ancho x 1,3 de largo. Palidez de la mucosa, tumor dentro del canal vaginal
5ª Abril 13	Nódulos iniciales comienzan a disminuir de tamaño, no se presentó prurito.	0,5 de ancho x 0,8 de largo. Vulva de apariencia normal.
6ª Abril 20	Nódulos persisten en la zona de aplicación, ausencia de prurito.	Masa no evidente vulva de apariencia normal.

Anexo L. Formato de seguimiento de pacientes - Matias

GRUPO B (VINCRISTINA SUBCUTÁNEA)

NOMBRE: MATIAS
 SEXO: MACHO
 PESO: 18 KG
 RAZA: CRIOLLO
 EDAD APROXIMADA: 11 AÑOS

DESCRIPCIÓN DE LAS LESIONES: Tumor multilobulado, pálido y compacto, hemorrágico a la manipulación, contaminado, ubicado en la raíz del pene. No se sabe el inicio de formación.

MEDIDA INICIAL DEL TUMOR: 3,5 cm de ancho x 2,4 cm de alto.

DOSIS: 0,34mg en 1,02ml de solución salina al 0,9%.

# SEMANA DE APLICACIÓN/ FECHA	REACCIÓN SITIO DE APLICACIÓN	EVOLUCIÓN LESIÓN TUMORAL (cms)
1ª Mayo 11	Prurito y eritema ausente, nódulos sin lesiones por rascado.	1,6 de ancho x 1,8 de largo. Tumor de aspecto pálido. Disminución de la hemorragia.
2ª Mayo 18	Tumefacción, aumento de Tº local, prurito leve.	1,2 de ancho x 1,1 de largo. Hiperemia leve, hemorragia moderada.
3ª Mayo 25	Endurecimiento local, alopecia leve, acartonamiento de la piel, escaras.	0,7 de ancho x 1,1 de largo. Menos lobulaciones, aspecto de placa tumoral.
4ª Junio 1	Desprendimiento de las escaras, tejido cicatrizal.	0,7 de ancho x 1,1 de largo. Hemorragia leve, placa tumoral.
5ª Junio 8	Nódulos de tamaño moderado, presenta tumefacción leve. Se realizaron dos biopsias de piel y tejido subcutáneo en un bubón inicial y uno reciente.	0,5 de ancho x 1,1 de largo. Aparición de tejido de cicatrización, aspecto granuloso.
6ª Junio 15	Tumefacción leve de los nódulos, zona de incisión de las biopsias en proceso de cicatrización.	0,5 de ancho x 1,1 largo. Zonas de cicatrización, no hay hemorragia, aspecto de placa tumoral granulada.

Anexo M. Formato de seguimiento de pacientes - Mono
GRUPO B
(VINCRISTINA SUBCUTÁNEA)

NOMBRE: MONO

SEXO: MACHO

PESO: 22 KG

RAZA: CRIOLLO

EDAD APROXIMADA: 9 AÑOS

DESCRIPCIÓN DE LAS LESIONES: Tumor hemorrágico, congestionado, muy friable y de aspecto pediculado, ubicado en la raíz y bulbo peneano. No se conoce inicio de formación.

MEDIDA INICIAL DEL TUMOR: 2,6 cm x 2,1 cm.

DOSIS: 0,39mg en 1,17ml de solución salina al 0,9%.

# SEMANA/ FECHA	REACCIÓN SITIO DE APLICACIÓN	EVOLUCIÓN LESIÓN TUMORAL (cms)
1ª Mayo 11	Nódulo mediano, prurito leve.	2,2 cm de ancho x 1,8 cm de largo. Palidez y hemorragia moderadas.
2ª Mayo 18	Inflamación local, no hay prurito.	2,0 de ancho x 1,5 de largo. Placa tumoral, disminución del volumen.
3ª Mayo 25	Endurecimiento local, no hay enrojecimiento ni calor, prurito ausente.	1,2 de ancho x 0,8 de largo. Bulbo enrojecido, tumor recubre el bulbo.
4ª Junio 1	Tumefacción local, aumento de temperatura, no hay alopecia ni prurito.	1,2 de ancho x 0,5 de largo. Tumor de aspecto granulado que recubre la mucosa del bulbo.
5ª Junio 8	Nódulos de consistencia fibrosa.	1,1 de ancho x 0,5 de largo. Placa tumoral, aspecto granulado fino.
6ª Junio 15	Zonas de hiperpigmentación en nódulos antiguos, tumefacción moderada en nódulos recientes.	0,8 de ancho x 0,5 de largo. Desprendimiento de vestigios de tejido tumoral, hiperemia moderada, no hay hemorragia, placa tumoral.

Anexo N. Formato de seguimiento de pacientes - Manchas
GRUPO B
(VINCRISTINA SUBCUTÁNEA)

NOMBRE: MANCHAS

SEXO: HEMBRA

PESO: 16,5 KG

RAZA: CRIOLLA

EDAD APROXIMADA: 5 AÑOS

DESCRIPCIÓN DE LAS LESIONES: Tumor único de tamaño pequeño sin lobulaciones aparentes. Área congestionada, hemorrágico, no contaminado, ubicado en el vestíbulo vaginal.

MEDIDA INICIAL DEL TUMOR: 0,7 cm de ancho x 1,2 cm de alto.

DOSIS: 0,32 mg en 0,96 ml de solución salina al 0,9%.

# SEMANA DE APLICACIÓN/ FECHA	REACCIÓN SITIO DE APLICACIÓN	EVOLUCIÓN LESIÓN TUMORAL (cms)
1ª Mayo 11	Prurito leve, no hay cambios aparentes.	0,7 de ancho x 0,3 de largo. Hemorragia moderada, tejido tumoral congestionado.
2ª Mayo 18	Tumefacción e inflamación moderada, aumento de Tº local.	0,5 de ancho x 0,3 de largo. Disminución de la hemorragia.
3ª Mayo 25	Endurecimiento y aumento de Tº local, inflamación moderada.	Masa no evidente.
4ª Junio 1 CONTROL	Nódulos en proceso de fibrosis, desaparición de los nódulos iniciales.	Masa no evidente.
5ª No se aplicó		
6ª No se aplicó		

Anexo Ñ. Tabla de conversión de peso a área de superficie corporal

TABLA 9. Conversión de peso a área de superficie corporal

Área de superficie corporal (ASC) en metros cuadrados =
 $K \times (\text{peso corporal en gramos}^{2/3}) \times 10^{-4}$
K = constante (10,1 para perros y 10,0 para gatos)

Perros				Gatos	
Peso corporal (kg)	ASC (m ²)	Peso corporal (kg)	ASC (m ²)	Peso corporal (kg)	ASC (m ²)
0,5	0,06	26	0,88	0,5	0,06
1	0,10	27	0,90	1	0,10
2	0,15	28	0,92	1,5	0,12
3	0,20	29	0,94	2	0,15
4	0,25	30	0,96	2,5	0,17
5	0,29	31	0,99	3	0,20
6	0,33	32	1,01	3,5	0,22
7	0,36	33	1,03	4	0,24
8	0,40	34	1,05	4,5	0,26
9	0,43	35	1,07	5	0,28
10	0,46	36	1,09	5,5	0,29
11	0,49	37	1,11	6	0,31
12	0,52	38	1,13	6,5	0,33
13	0,55	39	1,15	7	0,34
14	0,58	40	1,17	7,5	0,36
15	0,60	41	1,19	8	0,38
16	0,63	42	1,21	8,5	0,39
17	0,66	43	1,23	9	0,41
18	0,69	44	1,25	9,5	0,42
19	0,71	45	1,26	10	0,44
20	0,74	46	1,28		
21	0,76	47	1,30		
22	0,78	48	1,32		
23	0,81	49	1,34		
24	0,83	50	1,36		
25	0,85				

Adaptado, con autorización, de Rosenthal R.C., Chemotherapy, en *Textbook of Internal Medicine, Diseases of the Dog and Cat*, 4ª Ed., Ettinger S.J. and Feldman E.C., Editores, W.B. Saunders Co., 1995.

**Anexo O. Artículo “Uso de vincristina por vía subcutánea en tratamiento de
TVT”**

