

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
“ANTONIO NARRO”**

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



TUMOR VENEREO TRANSMISIBLE CANINO

POR:

JESÙS HERNÁNDEZ RUIZ

MONOGRAFIA:

Presentada como requisito parcial para

Obtener el Título de:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Torreón, Coahuila, México

Noviembre 2008.

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
“ANTONIO NARRO”**

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



TUMOR VENEREO TRANSMISIBLE CANINO

POR:

JESÙS HERNÁNDEZ RUIZ

MONOGRAFIA:

Presentada como requisito parcial para

Obtener el Título de:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA


MVZ. CUAUHTÉMOC FELIX ZORRILLA

Asesor principal

Torreón, Coahuila, México

Noviembre 2008.

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
"ANTONIO NARRO"
UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
TUMOR VENEREO TRANSMISIBLE CANINO**

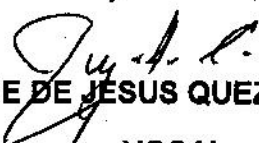
**MONOGRAFIA
PRESENTADA**

JESÚS HERNÁNDEZ RUIZ

**ELABORADA BAJO LA SUPERVISION DEL COMITÉ DE ASESORÍA Y
APROBADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO
DE:**

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA


**MVZ. CUAUHTEMOC FELIX ZORRILLA
PRESIDENTE:**


**MC. JOSE DE JESUS QUEZADA AGUIRRE
VOCAL:**


**MVZ. RODRIGO ISIDRO SIMON ALONSO
VOCAL:**


**IZ. JORGE HORACIO BORUNDA RAMOS
VOCAL SUPLENTE:**


**M.V.Z. JOSÉ LUIS FCO. SANDOVAL ELÍAS
COORDINADOR REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
"ANTONIO NARRO"
UNIDAD LAGUNA**



Torreón, Coahuila, México,

**COORDINACIÓN DE LA DIVISIÓN
NARRITO 2008.
CIENCIA ANIMAL**

DEDICATORIAS

El presente trabajo se lo dedico a mi familia que es lo que me ha dado fuerzas para salir adelante.

A mis padres el Sr. Pío Hernández Cornelio y la Señora Lucia Ruiz Martínez.

A mi hermano Fernando que ha sido un gran amigo y compañero.

Ellos han sido las piezas importantes en mi vida, aunque hago por medio de este documento un reconocimiento especial a mi madre, porque ella me dio la vida, me crió, me saco adelante además de muchas cosas que nunca terminaría de decirles pero por apoyarme incondicionalmente en mi carrera ya que ella en realidad fue quien me ayudo a buscar otro horizonte y me hizo ver que la vida se hizo para vivirla y marcar una huella en ella.

Ella fue el pilar mas importante, la razón por la que nunca claudique aunque a veces tuve problemas personales, que tal vez se cruzaban en mi camino pero por ella salí siempre adelante.

Gracias Mamá

Le agradezco a mi pariente Rigoberto Cruz Hernández que fue la persona que me ayudo a salir y encontrarme con mi "Alma Mater".

A Selene Márquez Ortega por ser una gran amiga y compañera ya que gracias a ella mi estancia aquí, ha sido agradable y aceptable.

Gracias...

AGRADECIMIENTOS

A mi "Alma Mater" por haberme dado la oportunidad de haber cursado la carrera de MVZ, por haber tenido la oportunidad de vivir gran parte de mi vida en ella.

A sus catedráticos por haber sido instruido por ellos.

A algunos y algunas que me tuvieron paciencia.

Al MC. José de Jesús Quezada Aguirre por haberme dado la oportunidad de realizar este trabajo con el y principalmente por su amistad.

A mis amigos de toda la carrera que fueron el C@mpa, Pelón, Chilango, Chocho, Dorian, Ricky.

A mis compañeros de la sección "D" y camaradas que conocí.

Hago una mención a la señora Bertha y don Beto dueños de la tienda, donde me tendieron la mano cuando no contaba con dinero y me tuvieron la confianza de darme las cosas a crédito.

Gracias.

INDICE DE CONTENIDO

Dedicatorias.....	I
Agradecimientos.....	II
1.-Resumen.....	1
2.- Neoplasias.....	3
2.1.- Fisiopatología tumoral.....	3
2.2.- Definiciones.....	3
2.3.- Clasificación de las neoplasias.....	5
3.- Definición del TVT.....	7
4.- Introducción.....	8
5.- Historia.....	10
6.- Sinonimia.....	11
7.- Etiología.....	12
8.- Carcinogénesis.....	13
8.1.- Oncogénesis.....	15
8.2.- Oncogenes nucleares.....	16
8.3.- Genes supresores de tumores.....	17
8.4.- Gen supresor p53.....	18
9.- Invasión y Metástasis.....	19
10.- Biología celular.....	22
11.- Formas de transmisión.....	23
12.- Patogenia.....	25
13.- Desarrollo.....	26
14.- Signos clínicos.....	27
15.- Formas de presentación clínica.....	29
16.- Examen físico.....	30
17.- Diagnostico.....	31
18.- Diagnostico diferencial.....	36
19.- Quimioterapia.....	37
20.- Tratamiento.....	42
21.- Prevención.....	46
22.- Bibliografía.....	47

RESUMEN

El tumor venéreo transmisible (TVT) conocido también como sarcoma infeccioso, linfoma venéreo, granuloma venéreo, condiloma canino y tumor transmisible de células reticulares.

El TVT canino fue descrito por primera vez por Novinsky en 1876. Las características clínicas e inmunológicas del tumor fueron descritas prontamente por Sticker en 1906 y más recientemente por DeMonbreun y Good pasture, Powers y Cohen.

El TVT se encuentra en la mucosa del tracto reproductivo de la hembra (vulva y vestíbulo vaginal) y en el macho (el pene); sin embargo se ha diagnosticado en zonas extragenitales como la piel, vías nasales, cavidad bucal y contorno de ojos, bazo, hígado, pulmones, cerebro la cual indica la capacidad de metástasis.

Se considera que es el único tumor en perros que se transmite durante el coito, por lamaduras y por inoculación de células intactas, ocurre en perros con vida sexual activa, principalmente en las estaciones de primavera y verano. Tiene un comportamiento epizootico peculiar con oscilaciones en climas templados, grandes ciudades.

El contacto sin supervisión de los que se mantienen en zonas de alta densidad de población de perros callejeros es de los principales factores de riesgo que pueden favorecer el contagio.

Estos perros son portadores de diversas enfermedades, muchas de ellas son zoonóticas; el TVT es una de las enfermedades reproductivas mas comunes que pueden ser transmitidas a perros que tienen libre acceso a las calles.

En tratamiento existen las siguientes opciones:

- ° Cirugía
- ° Quimioterapia
- ° Radiación
- ° Esteroides
- ° etc...

Pero se llegó a la conclusión de que el uso del sulfato de Vincristina es lo adecuado por los resultados favorables. Esto es la Quimioterapia.

El uso endovenoso es lo que la mayoría de la literatura nos recomienda, pero con base a la investigación encontramos a autores, que recomiendan el uso de la Vincristina por vía subcutánea.

No es tan irritante ni necrosante como indica la bibliografía de rutina, siempre y cuando el sitio de aplicación de la droga se limite exclusivamente a la parrilla costal alta en función de que el paciente no llegue con su boca a lamerse y/o morderse, logrando así los "mismos resultados" en cuanto a la disminución de la masa tumoral en tiempo y forma dando los "mejores resultados" en cuanto a la no ocurrencia de efectos adversos que muchas veces aparecen en la vía endovenosa (EV).

Las causas posibles de las necrosis observadas por otros autores donde la conclusión clínica es 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 autoinjurias.

Palabras clave: Tumor venéreo transmisible canino, metástasis, carcinogénesis, quimioterapia, vincristina subcutánea

NEOPLASIAS

FISIOPATOLOGIA TUMORAL

El termino neoplasia se refiere a una masa anormal de tejido que es independiente del control de crecimiento que se ejerce en los tejidos y células del organismo. Los términos neoplasia y tumor son empleados indistintamente para indicar crecimientos benignos o malignos y por tal motivo son erróneamente equiparados como sinónimos a pesar de que el termino tumor es mas ambiguo debido a que solo indica cualquier masa localizada de tejido. El termino cáncer se utiliza para referirse alas neoplasias malignas ya sea que se trate de un carcinoma si el tejido es de origen epitelial o de un sarcoma si el tejido es de origen mesenquimatoso. (12)(17)

A las neoplasias se les conocen como benignas o malignas; las benignas generalmente no invaden otros tejidos y en muchos casos su crecimiento es lento y bien limitado. Las malignas también conocidas como cáncer se caracterizan por la capacidad para invadir tejidos, diseminarse y crecer en tejidos distantes del sitio de origen (metástasis). (12)(18)

DEFINICIONES

El cáncer no es una enfermedad individual sino una colección de enfermedades con la característica común del crecimiento incontrolado del tejido canceroso. Las propiedades genotípicas y fenotípicas de un tipo de cáncer son características de cada tejido en particular. (18)

La **sine que non** de la malignidad es la capacidad de invadir tejidos y diseminarse y crecer en tejidos distantes del sitio de origen (metástasis). (19)

La mayoría de los cánceres en sus sitios primarios pueden ser tratados efectivamente. Por el contrario, las fallas terapéuticas eventuales son generalmente debidas a las complicaciones asociadas con las metástasis.

Para un cáncer dado, las probabilidades de metástasis correlacionan directamente con el tamaño del tumor primario. (17)

Sin embargo, no es verdad que los diferentes tipos de cáncer con el mismo tamaño tengan las mismas probabilidades para las metástasis; los cánceres de tamaño similar pero desarrollados en tejidos diferentes tienen velocidades variables de metástasis. (17)

Las células cancerosas en los sitios de metástasis pueden a su vez producir metástasis. (18)

La etapa del cáncer se basa en el tamaño del tumor y en grado de diseminación hacia nódulos linfoides y sitios distantes. (17)

El grado del cáncer se basa en las características citológicas e histológicas de la neoplasia tales como pleomorfismo nuclear, índice mitótico, grado de diferenciación y evidencia de invasión del estroma. (19)

Las células tumorales que se han diseminado a partir del sitio primario pero que no son detectadas por los métodos de diagnóstico disponibles en la actualidad son referidas como metástasis ocultas. (22)

CLASIFICACION DE LAS NEOPLASIAS

Se clasifican en función del tejido o de las células, el tipo de diferenciación y localización anatómica.(9)

Se dividen en benignas y malignas.

Benignas:

Generalmente no invaden otros tejidos y en muchos casos su crecimiento es lento y bien delimitado.

Malignas:

También conocidas como cáncer se caracterizan por la capacidad para invadir tejidos, diseminarse y crecer en tejidos distantes del sitio de origen (metástasis). (12)

Los tumores malignos se dividen en

- 1.- Sarcomas (origen mesenquimal)
- 2.- Carcinomas (origen epitelial) (17) (28)

La clasificación más práctica y comúnmente aceptada se basa en sus características citológicas, según la cual se contempla tres grupos de neoplasias cutáneas:

Neoplasias de células epiteliales

- Papiloma
- Epitelioma intracutáneo cornificante o queratoacantoma
- Carcinoma de células basales
- Carcinoma de células escamosas
- Neoplasias de glándulas sebáceas/ Neoplasias de glándulas hepatoides (glándulas sebáceas especializadas)
- Neoplasias de células basales

- Neoplasias de glándulas sudoríparas: tumores de glándulas apocrinas y tumores de glándulas ceruminosas. (28)

Neoplasias de células mesenquimatosas

- Fibroma/Fibrosarcoma
- Sarcomas de tejidos blandos
- Nevus colagenoso
- Lipoma/ liposarcoma
- Schwannoma
- Hemangioma/Hemangiosarcoma
- Hemangiopericitoma
- Melanoma
- Mixoma/Mixosarcoma. (28)

Neoplasias de células redondas

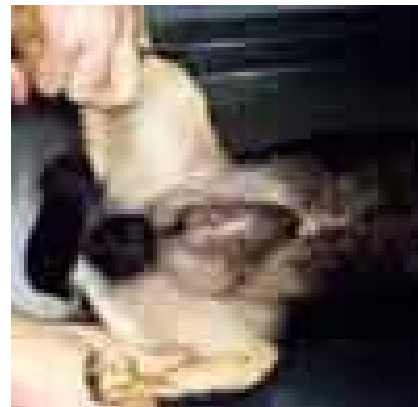
- Histiocitoma
- Linfoma (epiteliotrópico y no epiteliotrópico)
- Mastocitoma
- Plasmocitoma
- Histiocitosis cutánea
- Tumor venéreo transmisible.
(28)

Las neoplasias de vagina y vestíbulo poseen una incidencia y representan el 2.5 al 3% de los tumores en caninos adultos. El leiomioma y el tumor venéreo transmisible (TVT) son las neoplasias vaginales más comunes. (9)

DEFINICION DEL TVT

El tumor venéreo transmisible (TVT) conocido también como sarcoma infeccioso, linfosarcoma venéreo, granuloma venéreo, condiloma canino y tumor transmisible de células reticulares entre otros, es una neoplasia específica de los perros y uno de los más frecuentes en esta especie. (1) Su apariencia puede ser desde un pequeño nódulo de 5 mm hasta una masa en forma de coliflor de 10 cm o mayor. (3)

La transmisión es un ejemplo típico de aloinjerto natural de células exfoliadas, entre un individuo infectado y sembradas en uno sano. El TVT se encuentra en la mucosa del tracto reproductivo de la hembra (generalmente en vulva y vestíbulo vaginal) y en el pene en el caso de los machos. (7) Sin embargo, se ha diagnosticado también en zonas extragenitales como la piel, cara, vías nasales, cavidad bucal e interior y contorno de los ojos; también se ha encontrado en el bazo, hígado, cerebro y pulmones, lo que indica su capacidad de metástasis. (4) El TVT se propaga y se mantiene en la población de perros a través del coito, lameduras o mordeduras y son los perros callejeros los que sirven como reservorios de esta enfermedad. El contacto sin supervisión entre perros mantenidos en zonas con alta densidad de población de perros callejeros es de los principales factores de riesgo que pueden favorecer el contagio. (8)



INTRODUCCION

El tumor venéreo transmisible canino es una neoplasia altamente contagiosa, compuesta de células redondas indiferenciadas de origen mesenquimatoso, específica del perro que ocurre generalmente en la mucosa de los genitales. Éste es transmitido principalmente durante el coito. (8)

Está ampliamente distribuido a lo largo del mundo, ocurriendo con más frecuencia en las áreas tropicales o subtropicales donde los perros callejeros tienen un papel importante en la diseminación. (6)(2)(27)

El tumor venéreo transmisible (TVT) o tumor de Sticker por lo general es maligno, transmisible y trasplantable, que afecta principalmente a los órganos genitales externos del macho y de la hembra; en esta última también se le puede hallar en el útero. Este tipo de tumores suele aparecer en perros sexualmente activos. (2)(9)(10)(19)(27)(31)

Las neoplasias de vagina y vestíbulo poseen una incidencia y representan el 2.5 al 3% de los tumores en caninos adultos. El leiomioma y el tumor venéreo transmisible (TVT) son las neoplasias vaginales más comunes. (9)

Este tumor, también conocido como sarcoma de Sticker se transmite principalmente por vía sexual, aunque existen informes de transmisión por mordidas, lamidas y contacto nasal con zonas afectadas. (11)

Las neoplasias en tracto genital son poco frecuentes en perras y suelen estar asociadas a problemas reproductivos secundarios. (10)

Los perros callejeros sirven como reservorio de la enfermedad, que se observa más a menudo en climas templados y grandes ciudades. (11) (12)

El TVT puede existir como masa solitaria con lesiones múltiples en forma de coliflor, también como formas pendulares, nodulares, papilares o multilobulares. (27)

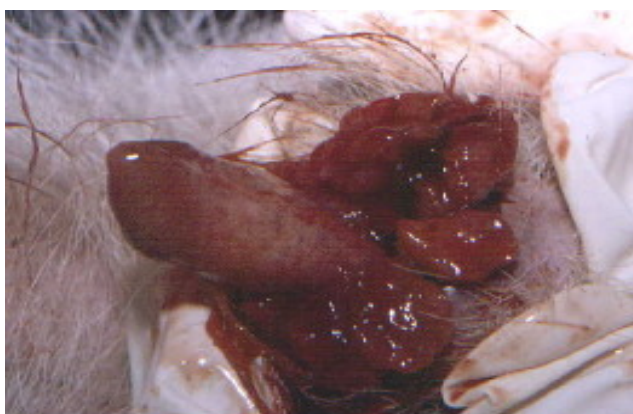


Fig.1.- TVT en machos.



Fig. 2.- En hembras (vulva).

HISTORIA

El TVT canino fue descrito por primera vez por Novinsky en 1876. Las características clínicas e inmunológicas del tumor fueron descritas prontamente por Sticker en 1906 y más recientemente por DeMonbreun y Good pasture, Powers y Cohen. (31)

Los primeros datos bibliográficos al respecto datan del siglo XIX, en 1876 Novinsky, en 1888 Wehr y en 1905 Sticker. (21)

En el grupo de neoplasias benignas, esta ocupó el primer lugar en presentación en los años 1984 a 1985 con 45 casos (21.63%), y en 1986 con 19 casos (16.96%). Esta neoplasia fue descrita por primera vez hace 170 años en Europa y actualmente se encuentra en áreas enzoóticas, sobre todo en grandes ciudades o en países en desarrollo. (18)

En nuestro país se sabe que existe desde principios del siglo XX aunque con baja ocurrencia, pero en el período 1985 y 1987 comienza a aumentar el número de perros afectados manteniéndose este incremento hasta la fecha.

Si bien se ha reportado en todo el mundo prevalecería en zonas con climas templados a cálidos. (23)

SINONIMIAS

Se reportan diferentes sinonimias como tumor de Sticker, sarcoma infeccioso, linfosarcoma venéreo, granuloma venéreo, condiloma canino, tumor transmisible de células reticulares o linfosarcoma trasmisible e histiocitoma. (32)

ETIOLOGIA

La etiología no es clara, algunos autores discuten una causa retroviral, aunque otros sostienen que el tumor se desarrollaría a expensas de la amplificación de un proto-oncogen (c-myc), además agrega que sea esta la causa de la enfermedad que por lo general es benigna, pero puede llegar a ser severa dependiendo de la ubicación y el tamaño de la masa tumoral. (32) (3)

Estudios de inmunohistoquímica determinaron el componente reticuloendotelial de sus células, tienen un número de 59 ± 5 cromosomas, a diferencia de los 78 cromosomas del canino. Este patrón genético se mantiene constante en todo el mundo. (30) (32)

El período de incubación puede ser de 2- 6 meses, donde se podrá apreciar una pequeñísima masa celular, que con el tiempo irá creciendo pudiendo llegar o superar los 10cm. (27) (31)

Luego de un período de incubación de aproximadamente 3 semanas pueden visualizarse sobre las regiones afectadas áreas rojizas, irregulares, cuyo tamaño varía desde algunos milímetros hasta varios centímetros de diámetro. (40)

El tumor tiene forma de coliflor, es friable, se desprende y sangra con facilidad y ocasionalmente puede ulcerarse. (32)

Otras etiologías que contribuyen a su desarrollo pueden incluir a virus oncogénicos (papilomavirus, herpesvirus y particularmente el retrovirus). (18)

CARCINOGENESIS

Las etiologías que contribuyen al desarrollo del cáncer incluyen a virus oncogénicos (papilomavirus, herpesvirus y particularmente retrovirus), radiaciones, agentes químicos y determinantes genéticos, incluyendo mecanismos de reparación de ADN. (5)

La carcinogénesis puede resultar de la acción de gran variedad de insultos químicos, físicos, biológicos y/o genéticos a las células o de una combinación de estos. (9) La carcinogénesis (tumorigénesis) es el proceso por el cual las células normales son transformadas hacia células neoplásicas. Las células que sufren este proceso a menudo se refieren como células transformadas. Los siguientes puntos conciernen a carcinogénesis: (18)

.

El proceso involucra a una población de células susceptibles. No todas las células son igualmente susceptibles a las presiones carcinogénicas. (17)

Es un proceso con fases múltiples. Estas fases comprenden a la iniciación, promoción y progresión. (19)

Es un proceso multigenético. La carcinogénesis involucra cambios en la expresión de múltiples genes, lo cual no es sorprendente cuando se considera las variadas formas en las que una célula maligna difiere de una célula normal. (17)

Los genes que particularmente son el blanco para el cambio durante la carcinogénesis son aquellos conocidos como

Proto-oncogenes (uno o más de los cuales quedan activados) y como genes supresores de tumores (uno o más de los cuales quedan inactivados).

Estos cambios en la expresión genética conducen crecimiento progresivamente autónomo y disregulado de las células transformadas. (17)

Aunque múltiples células dentro de la población de células susceptibles pueden estar desarrollando transformación, las neoplasias (el producto final del proceso de carcinogénesis) generalmente resultan del crecimiento clonal de una célula solitaria. Sin embargo, aunque derivadas de una única clona estas células transformadas son genéticamente inestables y rápidamente acumulan cambios genéticos adicionales por lo que con el tiempo divergen en una población de células neoplásicas mostrando una gran variedad de propiedades genotípicas y fenotípicas. (22)

Por tal motivo, la siguiente definición de carcinogénesis refleja todas las propiedades descritas anteriormente:

“Carcinogénesis es un proceso que consta de múltiples fases producidas por daños genéticos y epigenéticos que son inducidos por un carcinógeno en células susceptibles las cuales adquieren una ventaja de crecimiento selectivo y sufren expansión clonal como resultado de la activación de proto-oncogenes y/o inactivación de genes supresores de tumores”. (17)

ONCOGÈNESIS

Proto-oncogenes: están presentes y son funcionales en todas las células normales. Cuando el daño causado por carcinógenos físicos, químicos o virales altera la secuencia normal y/o el nivel de expresión de estos proto-oncogenes y son entonces referidos como oncogenes. Por lo tanto la versión normal es la de proto-oncogéne y la versión estructural con expresión anormal es la del oncogéne es a menudo referida como una oncoproteína. (17)

Los oncogenes se clasifican de acuerdo a su localización en la ruta de transmisión de señales celulares tales como factores de crecimiento (p.ej. c-sis), receptores de factores de crecimiento (p.ej. c-erb), proteínas transmisoras de señales (p.ej. c-ras), proteínas reguladoras nucleares (p.ej. c.myc, c-fos) (20)

Los oncogenes son activados por una variedad de procesos que incluyen a las mutaciones que producen una estructura alterada y a la regulación anormal en la expresión de genes (translocaciones cromosomales y amplificaciones de genes). (17)

Dentro del origen genético como teoría oncogénica se encuentra la “Hipótesis del dos golpes” la cual explica que:

1.- Puede haber un daño de ADN irreversible (primer golpe), pero el daño no es tan severo que incapacite a la célula para su replicación normal, (no cambia el fenotipo) a esto se le conoce como la iniciación.

2.- La promociona si se le conoce a la fase en la que puede haber un aumento de riesgo de daño del ADN por eventos múltiples, que dan como resultado una expansión clonal; puede ser reversible hasta este momento por que no afecta el fenotipo; el tipo de tumor que se genera es benigno mientras no se expanda el daño al ADN.

3.- La progresión (segundo golpe) daño irreversible del ADN y cambio del fenotipo. (12)

ONCOGENES NUCLEARES

Varios oncogenes, como c-myc, c-myb, c-jun y c-fos, codifican para proteínas presentes en el núcleo. (17)

Todos ellos funcionan como factores de transcripción y las alteraciones en su actividad se relacionan directamente con los procesos de regulación de la expresión genética. (19)

Miembros de la familia de c-myc; se conocen tres miembros que componen esta familia:

c-myc, n-myc y l-myc. (23)

Todos ellos tienen homología a nivel de secuencia genética y codifican para proteínas que se localizan en el núcleo o funcionan como factores de transcripción. (17)

GENES SUPRESORES DE TUMORES:

Son aquellos cuya función normal es regular la proliferación celular. La pérdida de estos genes (o su falta de expresión) es un evento común en muchos tumores. El gene *p53* comúnmente sufre mutaciones. Las funciones de estos genes incluyen a moléculas de adhesión celular (gene DCC), reguladores de la transmisión de señales (gene NF-1) y reguladores de la transcripción nuclear (*p53* y *Rb*). (17)

El gen *p53* se localiza en el cromosoma 17 *p13* y codifica para la fosfoproteína nuclear encargada de la proliferación celular de células normales; el *p53* se reconoce ampliamente por el papel relevante que tiene en la causa de muchas neoplasias. (19)

Genes reguladores de la apoptosis: Estos genes son importantes en la carcinogénesis porque la apoptosis es un mecanismo importante para la eliminación de células dañadas genéticamente (de las cuales muchas pueden ser pre-neoplásicas o neoplásicas). Al respecto se describe que los productos del gene *bcl-2* y del grupo de genes relacionados a *bcl-2* previenen la apoptosis (y por tanto la sobre-expresión de estos genes previenen la eliminación de células mediante apoptosis) y que la proteína *p53* mutada falla en conducir a las células hacia la ruta apoptótica de muerte celular. (25)

GEN SUPRESOR p53

Genes supresores de tumores:

Son aquellos cuya función normal es regular la proliferación celular. La pérdida de estos genes (o su falta de expresión) es un evento común en muchos tumores. El gene p53 comúnmente sufre mutaciones. Las funciones de estos genes incluyen a moléculas de adhesión celular (gene DCC), reguladores de la transmisión de señales (gene NF-1) y reguladores de la transcripción nuclear (p53 y Rb). (17)

Uno de los más conocidos es el gen p53, este gen se localiza en el cromosoma 17 p13 y codifica para la fosfoproteína nuclear encargada de la proliferación celular en células normales; el p53 se reconoce ampliamente por el papel relevante que tiene en la causa de muchas neoplasias. (18)

Cuando el daño es irreparable, p53 activa los mecanismos de muerte programada o apoptosis; las mutaciones en p53 eliminan esta respuesta de control, la cual atrae como consecuencia un aumento en la frecuencia de mutaciones, rearrreglos génicos y en algunos casos, se inducen mecanismos de resistencia múltiple a fármacos. (19)

La proteína supresora p53, juega un rol central en el mantenimiento de la integridad genómica, la inactivación del gen supresor del tumor p53 por punto de mutación y eventos translocatorios han sido asociados con un gran número de neoplasias. (17)

INVASION Y METASTASIS

El criterio absoluto de malignidad consiste en la capacidad de una neoplasia de invadir y generar tumores en sitios distantes del origen primario. Por tal motivo dentro de la fisiopatología tumoral es primordial discutir algunos puntos relevantes del proceso de metástasis. (19)

Los patrones de metástasis se refieren a las probabilidades de que un cáncer se disemine de su sitio primario, las rutas de diseminación y lo más importante, el grupo de tejidos que son generalmente colonizados por un tipo de cáncer dado. (17)

1.- La tendencia de diseminación se refiere a la experiencia colectiva que revela que ciertos tumores invaden localmente pero que raramente generan metástasis (p/e carcinoma epidermoide), otros producen metástasis después de un tiempo prolongado de tiempo, mientras que un tercer grupo más agresivo causan metástasis tempranas frecuentes un poco después del diagnóstico clínico (sarcomas osteogénicos).

2.- Las rutas de metástasis incluyen:

a) Vasos linfáticos los cuales no tienen membrana basal. Se indica que esta es la ruta preferencial de los carcinomas pero esta ruta también es descrita para algunos sarcomas por lo que esta aseveración no siempre es cierta ni es precisa.

b) Vasos sanguíneos: La intravasación y extravasación generalmente ocurre a nivel capilar donde la barrera es limitada a una capa de células endoteliales y la membrana basal subyacente.

c) Transcelómica: Está se lleva a cabo en las cavidades del cuerpo a través de diseminación por continuidad a lo largo de la superficies serosas y a través de exfoliación de células cancerosas hacia las efusiones de las cavidades y su implantación en las superficies serosas (mesotelioma y carcinoma ovárico)..

3. Patrones de colonización:

La experiencia colectiva con varios canceres ha revelado tendencias de tumores particulares para colonizar con preferencia a ciertos tejidos. Por ejemplo, carcinomas de glándula mamaria tienden a diseminarse a ganglios linfáticos regionales, hueso, pulmones y cerebro pero no hacia riñón. Carcinomas de pulmón colonizan con más frecuencia al cerebro que al hígado. (19)

A veces las células tumorales pueden vehicularizarse a diferentes zonas cutáneas a través del laminado de los órganos genitales afectados y la piel circundante. (9)

Generalmente se localiza en los genitales externos de los caninos. Otros lugares de aparición son las mucosas externas, tales como las de la cavidad nasal, la mucosa oral y la conjuntival, entre otras. (26)

Es dudoso en denominar metástasis aquellas que se presentan en la cavidad nasal, ojo y hueso, debido a que pueden producirse por un trasplante de células desde los genitales externos extendiéndose por tejidos contiguos. (9)

Su crecimiento es local y la tasa de metástasis de este tumor es del 1,5- 6%, en casos experimentales de trasplante celular, y del 0-17% en los casos derivados a centros de referencia. Los sitios de metástasis más comunes son los linfonódulos regionales, así también la piel y el subcutáneo. (28)

También se ha encontrado en el bazo, hígado, cerebro y pulmones lo que indica su capacidad de metástasis. (19)

Los sitios de metástasis más comunes son los linfonódulos regionales, así también la piel y el subcutáneo. (26)

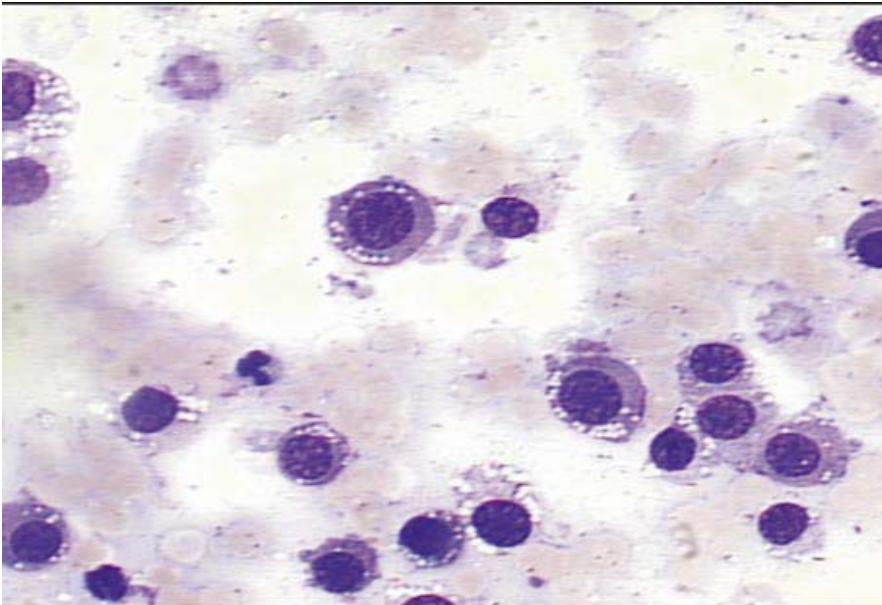
BIOLOGIA CELULAR

El origen del TVT se desconoce, aunque los estudios de inmunohistoquímica determinaron el componente reticuloendotelial de sus células. Las células tienen un número de 59 ± 5 cromosomas, a diferencia de los 78 cromosomas del canino. Este patrón genético se mantiene constante en todo el mundo. (31)

Las características citogenéticas de este tumor indica que los TVT en diferentes locaciones geográficas desarrolladas probablemente desde un origen común y han sido continuamente transmitidas por transplante celular. (29)

El TVT es el único tumor que es transplantable a los inmunocompetentes adultos. (27)

El TVT es una neoplasia altamente contagiosa, compuesta de células redondas indiferenciadas de origen mesenquimatoso, que solo afecta a los caninos. (6)



FORMAS DE TRANSMISION

La características de la copula canina exponen a las mucosas genitales (peniana y vaginal) a pequeñas lesiones, esto crea condiciones para su desarrollo. (27)

La transmisión se produce por la implantación de células durante el coito, lamiendo, o de otro tipo de interacción entre un perro afectado y un huésped susceptible. (9)(23)(32)

La transmisión ocurre por pasaje de las células exfoliadas intactas a través de la cópula, para lo cual la mucosa receptora debe estar lesionada antes o durante el coito. Estas células se implantan sobre las membranas mucosas genital, orofaríngea o la piel. (1)(11)(19)(31)

También se transmite por las conductas sociales entre animales jóvenes, en etapa reproductiva. (23)(9)

Se transmite mediante el trasplante de células tumorales a los genitales externos en el apareamiento, a la piel con escaras o las mucosas del perro Castañeda (2004), Davis et al (1999) y Hottendorf (2003). Gurel, et al (2002) agrega que comienza como una forma muy pequeña e hiperémica (bien roja) y evoluciona como una "coliflor" lobulada y de consistencia muy friable (se rompe con facilidad) por lo que es sumamente sangrante. (32)

Experimentalmente, puede ser transmitido por inoculación subcutánea de células tumorales integra y viables en un perro sano. (31)

Debido a que la única forma de transmisión natural es por contacto sexual, los órganos genitales externos de ambos sexos son más comúnmente afectados. Menos común, el tumor puede también ser transmitido a las cavidades oral o nasal, piel y el recto por olfatearse y lamerse. (27)

El TVT se mantiene en la población canina y los que sirven de reservorio son los perros callejeros. (19)



PATOGENIA

Actualmente, la consecuencia del TVT es que surge por transplantes celular alogénico y la de células anormales de la neoplasias son los vectores de transmisión. (17)

La exfoliación y transplatación de células neoplásicas durante el contacto físico proporciona el mejor modo de transmisión en la mucosa genital y también en la mucosa oral o nasal durante el olfateo o lameduras en el peor de los casos mordedura. Puede transmitirse por contacto en genitales externos.

La implantación de el tumor es facilitado por la presencia de una lesión mucosa o por la perdida de la integridad en la mucosa, esto en las mucosas, en piel u órganos genitales externos se necesita una solución de continuidad. (14)

DESARROLLO

El crecimiento del tumor aparece a los 15 o 60 días después de la implantación. El TVT puede crecer en ambos sexos muy despacio e impredeciblemente por años o estar eventualmente invasivo si se vuelve maligno y metastasizarse. El TVT es un tumor inmunogénico y esto se demuestra cuando el sistema inmune del hospedero muestra un mejor desempeño en la inhibición en el crecimiento del tumor y metástasis. (11)

En perros jóvenes o perros con sistema inmunocomprometido, los tumores tienen mayor tendencia a crecer y a metastasizarse. (1)

Se describe que se encuentra también en tejido subcutáneo, piel, nódulos linfáticos, ojos, tonsilas, hígado, bazo, mucosa oral, hipófisis, peritoneo, cerebro y medula ósea. (5)

En lesiones extragenitales se han reportado que ocurren ya sea aisladamente o en asociación con lesiones genitales. (32)

Esta formado por células redondas indiferenciadas, de origen reticuloendotelial con un cariotipo de 57 y 64 cromosomas, siendo de 78 el número normal de cromosomas en el perro. (8)

SIGNOS CLINICOS

Los caninos afectados de TVT tienen antecedentes comunes, suelen ser perros sexualmente activos, con posibilidades de salir libremente durante parte o todo el día. (15)

Los machos que concurren a consulta lo hacen porque el propietario nota una zona hinchada o prominente en la zona peniana, o porque presenta hemorragias o pérdidas sanguinolentas por el pene, en forma continua. (5)

Esta descarga anormal en general no está asociada con la micción, a pesar de que en muchas ocasiones, la queja es que “orina con sangre”, o presenta dificultad a la micción: disuria, pues la tumoración ocluye la uretra peniana. (10)

En las hembras se suele consultar por una carnosidad que aparece en el orificio vulvar o también por la presencia de pérdidas vaginales hemorrágicas o sanguinolentas, las que habitualmente cuando la tumoración no es visible son confundidas con un estro normal, que dura más tiempo del habitual. (9)

El TVT se ve en las zonas implantadas como una masa similar a la textura de un brócoli o coliflor, pudiendo estar ulcerado e infectado, por lo general sangrante. Esto puede ser observado a simple vista, pero cuando está en zonas más profundas es complicado su diagnóstico pues se puede confundir con las manifestaciones de la época de celo en las hembras, problemas urinarios, pues al animal le notan la orina con sangre o le dificulta la micción (por compresión uretral). (4)

Es más visible en los órganos sexuales externos, en las hembras se hace más visible en la zona más externa de vagina o labios de la vulva, donde se ve un aumento anormal del tamaño de estos órganos y al revisarlos en detalle se exponen estas masas sangrantes. (31)

El TVT puede aparecer solo o múltiple. Aparece como masas de consistencia suave, hemorrágicas, en forma de coliflor. El sitio más común es la vagina caudal o la vulva. (22)

Los sitios extragenitales incluyen la piel, las cavidades oral, nasal, y el perineo, porque la perra al lamerse los genitales toma células tumorales y al acicalarse, se infectará otra parte del cuerpo e incluso a otros perros. (25)

Es altamente transmisible y agresivo.

A la inspección, en el macho se aprecia un aumento de volumen del prepucio en la región de los cuernos cavernosos; si el tumor está ampliamente desarrollado de lo contrario, casi no se aprecia la deformación externa. (28)

En machos:

Puede haber descarga prepucial purulenta en cantidad abundante; cuando hay descargas purulentas común el lamido excesivo y que el animal se muestre molesto.

Descargas hemorrágicas causando prostatitis; prolapso uretral.

Incontinencia urinaria.

Laceración de abdomen y perineo por contacto con la orina.

Micción en dirección anormal.

Rechazo e incapacidad para copular debido al dolor.

Hinchazón en la zona peneana. (19) (30)

En hembras:

Carnosidad que aparece en el orificio vulvar.

Presencia de pérdidas vaginales hemorrágicas o sanguinolentas.

Cuando la tumoración no es visible se confunde con la de un estro normal, que dura más tiempo de lo habitual. (19) (30)

FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA:

1. GENITAL:

Machos: en el fórnix y prepucio peniano. 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.

Hembra: en el vestíbulo vaginal, para poder visualizarlo se requiere distender los labios vulgares. (19) (30)

2. EXTRAGENITAL

Las formas de presentación incluyen: Intranasal que a veces se presenta con corrimiento nasal bilateral con sangre, aumento progresivo del volumen nasal en los aspectos dorsal y lateral.

Cavidad oral: labios y lengua

Ojo: esclerótica y cámara anterior del ojo

Piel. (19)(30)

EXAMEN FISICO

Protocolo de actuación en tumores cutáneos

Al igual que en cualquier proceso dermatológico, el protocolo de actuación correcto ante la presencia de un tumor cutáneo o subcutáneo es el siguiente:

- Anamnesis e historia clínica completa
- Examen físico general (presencia de síntomas de enfermedad sistémica) y dermatológico
- Examen del tumor y clasificación del mismo según la OMS (estadios clínicos)
- Realización de pruebas diagnósticas: citología y biopsia. (22)

En machos:

Se localizan alrededor del glande y originan exudado prepucial.

En hembras:

En vagina, donde adquieren un aspecto de coliflor los cuales suelen ulcerarse y causar hemorragia. (19)(22)

DIAGNOSTICO

La citología es una herramienta de gran utilidad en la práctica del médico veterinario para el diagnóstico del cáncer. En la mayoría de los casos, las muestras pueden ser recolectadas de una manera fácil, rápida, barata y con un riesgo nulo o mínimo para el paciente. (18) El realizar las citologías en nuestras clínicas es de gran utilidad debido a que las muestras pueden ser preparadas, teñidas e interpretadas durante el tiempo de consulta, estableciendo en la mayoría de los casos un diagnóstico rápido, económico y preciso que nos permite identificar la causa del proceso (inflamación o neoplasia, benigna o maligna), determinar un tratamiento específico, determinar el pronóstico o bien determinar el método diagnóstico que debiera ser realizado posteriormente. Si a través de la citología se diagnostica un proceso neoplásico maligno, o si no se establece con precisión la causa del proceso, la muestra debe ser remitida a un citopatólogo o una biopsia debe ser realizada para un estudio histopatológico para confirmar el diagnóstico e iniciar un tratamiento específico. Es muy importante que el diagnóstico citológico debe ser utilizado en conjunto con toda la información clínica disponible y ser considerado puramente como una herramienta adicional en el trabajo diagnóstico del paciente. (19)

Técnicas de recolección

Las muestras citológicas pueden ser recolectadas por diferentes técnicas: impresión, raspado y punción con aguja fina. La técnica de recolección utilizada depende de la localización anatómica y características del tejido para hacer el muestreo. Cuando es posible, varias muestras deben ser recolectadas con el fin de dejar algunas sin teñir por si es necesario realizar tinciones especiales o remitir las muestras. (33)

Impresión.

Consiste en presionar la muestra o lesión sobre un portaobjetos, se utiliza en lesiones externas o en tejidos removidos durante la cirugía. Tiene como desventaja que se obtiene una muestra superficial recolectando pocas células, sangre o bacterias secundarias a la lesión, lo que la mayoría de las veces oculta el diagnóstico. La utilización de un hisopo es de gran utilidad en tractos fistulosos, oído y vagina. (33)

Raspado.

Se realiza un raspado del tejido o lesión con una hoja de bisturí, el material colectado es colocado sobre un portaobjetos para realizar un frotis por deslizamiento. Se utiliza en lesiones externas o en tejidos removidos durante la cirugía y tiene como ventaja que se obtiene una mayor cantidad de células del tejido a estudiar en comparación a la impresión. (33)

Aspiración con aguja fina.

Se utiliza para la obtención de muestras cutáneas, subcutáneas, ganglios linfáticos, órganos abdominales o torácicos y masas intracavitarias. Se utiliza una aguja del número 21 a 25 y jeringas de 12 cc, el tamaño de la aguja depende de la consistencia de la masa u órgano con el fin de obtener una suficiente cantidad de células evitando la contaminación con sangre. Cuando se aspiran masas superficiales cutáneas o subcutáneas la simple preparación del sitio para una inyección es suficiente, pero para muestrear dentro de cavidades corporales, se debe de rasurar y preparar el área de manera quirúrgica. La aguja unida a la jeringa es introducida y se aplica una succión de la mitad a dos terceras partes de la jeringa tres a cuatro veces y la aguja es redireccionada tres veces repitiendo la operación, se libera la presión negativa y la aguja es extraída de la masa u órgano. Para extraer la muestra de la aguja, se separan la aguja de la jeringa, se llena de aire la jeringa, se coloca la aguja en la jeringa y se expulsa el aire y material sobre un portaobjetos para la realización de un frotis por deslizamiento. (33)

Tinción

Una vez que los frotis se han realizado, se secan al aire y se tiñen para su observación en el microscopio. Las técnicas de tinción prácticas para el uso en la clínica veterinaria por el corto tiempo de elaboración, son las tinciones de Romanowzky rápidas (como el Diff Quik) y el Nuevo Azul de Metileno. El Diff Quik tiene las características de aportar un buen detalle celular, buena diferenciación de organelos citoplasmáticos y microorganismos y un detalle nuclear aceptable, además las muestras pueden ser fijadas y guardadas para un estudio posterior. El Nuevo Azul de Metileno presenta la ventaja de proporcionar un mejor detalle nuclear, sin embargo no proporciona un buen detalle citoplasmático y las muestras no pueden fijarse ni guardarse. Se recomienda realizar muestras con ambas tinciones para el estudio de las mismas. (33)

Interpretación

La observación de la muestra debe realizarse de manera lógica y estandarizada. Toda la muestra debe ser observada microscópicamente con el objetivo 10X, con esta magnificación se pueden detectar características anormales como grupos de células representativas para el estudio (las zonas de células intactas y no distorsionadas a causa de la preparación son las que deben ser elegidas), artefactos en la muestra o de la tinción y determinar si la muestra y tinción son adecuadas. Una vez identificadas las áreas con celularidad única o aumentada y son elegidas las zonas a estudiar se debe observar con el objetivo 40X donde se puede distinguir la composición celular y la presencia de microorganismos. El objetivo de 100X se utiliza para observar la morfología celular.

Los detalles citoplasmáticos y nucleares y para la confirmación de la presencia de ciertos microorganismos. (33)

Lo primero es reconocer si las células del tejido recolectadas son normales o anormales para ese tejido en particular. Si es anormal se debe de identificar la presencia y tipo de células inflamatorias, ya que en muchos procesos inflamatorios, las células pueden sufrir cambios morfológicos. Si el proceso no es inflamatorio, se puede sospechar de una neoplasia y se debe determinar el tipo celular (epitelial, mesenquimal o de células discretas), una vez clasificado el tipo tisular, se consideran los criterios de malignidad con el fin de clasificar el proceso como benigno o maligno. (17)

Inflamación. Los procesos inflamatorios se caracterizan citológicamente por la presencia de células inflamatorias, el tipo de células presentes, depende del agente etiológico involucrado y del curso del proceso. Los neutrófilos predominan en infecciones bacterianas, mientras que los eosinófilos predominan en procesos alérgicos o parasitarios, así mismo los neutrófilos predominan en procesos agudos, mientras que los macrófagos y linfocitos en procesos crónicos. En ocasiones muchas neoplasias presentan procesos de inflamación o infecciosos secundarios, y en otros casos, los procesos inflamatorios pueden presentar cambios morfológicos celulares que mimeticen una neoplasia (hiperplasia, displasia), por lo que si no se puede determinar la causa, una biopsia debe ser tomada para un estudio histopatológico. (19)

Neoplasia.

Si los componentes celulares de la muestra indican un proceso neoplásico, se debe diferenciar entre una neoplasia epitelial, mesenquimal o de células discretas o redondas y si la neoplasia es benigna o maligna. Las neoplasias benignas presentan características prácticamente indistinguibles del tejido normal. Para establecer si esta es maligna, se consideran los criterios de malignidad. (33)

Tejidos epiteliales.

Las muestras presentan una alta celularidad. En general la mayoría de las células se encuentran en grupos o racimos y pocas se encuentran de manera individual con bordes citoplasmáticos poco definidos. Las células presentan forma oval a redonda, grandes, de moderado a abundante citoplasma basofílico y núcleo redondo con intensidad de tinción suave y un patrón de cromatina fino. Presencia de uno o más nucleolos prominentes. Dependiendo del origen pueden presentar citoplasma vacuolado. (33)

Tejidos mesenquimales.

Muestras con poca celularidad. Las células individuales (no tienden a agruparse) y presentan forma fusiforme (prolongaciones citoplasmáticas) o forma poligonal, de tamaño mediano a pequeño con citoplasma claro, pueden presentar bordes citoplasmáticos indefinidos. Núcleo redondo a oval, de intensidad media y patrón de cromatina fino. El nucleolo poco o no visible. (33)

Tejidos de células discretas o redondas.

Celularidad alta. Células pequeñas a medianas, redondas e individuales. Bordes citoplasmáticos bien definidos, núcleo redondo. Los nucleolos no son visible.(33)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se debe de diferenciar de otras tumoraciones que afectan a los genitales externos como los tumores epiteliales malignos. (22)

En presentación extragenital diferenciarlo de los mastocitomas, histiocitomas y los linfomas. (19)

QUIMIOTERAPIA

Antes de iniciar el tratamiento de las enfermedades neoplásicas con drogas anticancerígenas es esencial el completo entendimiento de los principios básicos de la quimioterapia. (20)

Una estrategia terapéutica debe ser claramente definida para cada paciente con cáncer. Antes de que la terapia sea instituida el paciente debe ser completamente evaluado y estabilizado y el tumor debe ser identificado histológicamente para poder determinar su estado. (18)

Los agentes quimioterápicos son usados para la remisión, inducción, intensificación, y consolidación de la terapia. La remisión es obtenida cuando todas las evidencias clínicas del tumor han desaparecido. La intensificación es el proceso en el cual los agentes quimioterápicos son introducidos para eliminar cualquier resto de célula cancerosa resistente.

La consolidación es la fase del tratamiento en el cual diferentes drogas son administradas después de la remisión para lograr mantener al paciente en esta etapa. (19)

Los agentes quimioterápicos también pueden ser utilizados como adyuvantes de otras modalidades de tratamiento antineoplásico. Los efectos benéficos de la quimioterapia son inversamente proporcionales a la cantidad de tumor presente, por lo tanto, el tumor debe ser reducido siempre que sea posible al menor número posible de células neoplásicas. (17)

PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO.

Los estudios más recientes sugieren que el tratamiento combinado debe de elegirse siempre sobre el tratamiento simple. El tratamiento múltiple generalmente es más efectivo, presenta menos resistencia tumoral y menor toxicidad por la disminución proporcional de las dosis. (19)

Dosificación

El objetivo primordial es usar la dosis que combine los menores efectos tóxicos con los máximos efectos terapéuticos, debiendo recordar que en quimioterapia la dosis más efectiva es frecuentemente muy cercana a la dosis tóxica. La dosificación en quimioterapia es frecuentemente dada en base al área de superficie corporal en metros cuadrados. La dosificación puede depender de muchos factores incluyendo la habilidad del animal para metabolizar y eliminar a los agentes quimioterápicos. Es muy importante recordar que la respuesta a la quimioterapia es inversamente proporcional a la cantidad del tumor presente por lo cual el éxito de la terapia depende directamente del adecuado uso del agente quimioterápico indicado considerando la dosis ideal y el tiempo de duración y aplicación del protocolo. (19)

Toxicidad

La mayoría de los agentes quimioterápicos matan o causan daño a las células que se encuentran en mitosis. Las toxicosis clínicas más importantes incluyen supresión de la médula ósea, toxicidad gastrointestinal, alopecia, toxicidad cardíaca, cistitis y neurotoxicidad. (19)

Mielosupresion.

Es la toxicidad mas frecuentemente encontrada en los protocolos quimioterápicos. Neutropenia y trombocitopenia son los primeros y más comunes signos de supresión de médula ósea. El nadir de la neutropenia ocurre normalmente entre los seis y los diez días posteriores al inicio del tratamiento. El animal afectado debe ser tratado con los adecuados antibióticos bactericidas (cefalosporinas, trimetoprim, sulfadiacina), adecuada terapia de líquidos, terapia nutricional, y adecuadas medidas de manejo. Cuando las drogas usadas para el tratamiento induzcan mielosupresión, su uso debe ser descontinuado hasta que el conteo sanguíneo haya recuperado niveles normales. (19)

Toxicidad gastrointestinal

Los signos clínicos de lesión gastrointestinal producidos como efecto del uso de agentes quimioterápicos incluyen frecuentemente vómito, diarrea, y anorexia. El tratamiento debe incluir antieméticos (metoclopramida, y clorpromacina), protectores de mucosa y antibióticos de amplio espectro, de igual manera, es esencial un adecuado soporte con fluidos y terapia nutricional. (19)

Cistitis

Es sabido que la ciclofosfamida es capaz de inducir cistitis hemorrágica estéril, esto puede prevenirse administrando la droga por la mañana, propiciando un incremento del consumo de agua añadiendo sal a la dieta y combinando el tratamiento con glucocorticoides buscando inducir polidipsia y poliuria secundaria. (19)

Neurotoxicidad

Vincristina, fluorouracilo y cisplatino han sido reportadas como drogas causantes de neurotoxicidad en animales propiciando generalmente una neuropatía periférica. Debido a la frecuencia en la presentación de signos en los gatos, el tratamiento con fluorouracilo está contraindicado. No existe prevención alguna para los posibles efectos neurotóxicos de los agentes quimioterápicos y una vez presentados los signos éstos son irreversibles. (19)

DROGAS COMUNMENTE USADAS EN QUIMIOTERAPIA VETERINARIA

Las drogas usadas en quimioterapia pueden ser clasificadas como agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, alcaloides y hormonales según se muestra en el cuadro anexo:

CLASIFICACION DE QUIMIOTERICOS:

ALQUILANTES

CICLOFOSFAMIDA
CLORAMBUCIL
MELFALAN
CISPLATINO

ANTIMETABOLITOS

CARBOPLATIN
FLUORURACILO
AR. DE CITOSINA
METOTREXATE

ALCALOIDES

VINCRISTINA
VINBLASTINA

ANTIBIOTICOS

DOXORRUBICINA
MITOXANTRONA
BLEOMICINA

HORMONALES

PREDNISONA
(19)

ALCALOIDES

Los alcaloides de plantas evitan la producción de tubulina lo que inhibe la formación de microtúbulos impidiendo la creación del huso acromático deteniendo el proceso de mitosis en metafase.

No existe un protocolo único definido para el uso de los agentes quimioterápicos ya que cada caso deberá ser evaluado individualmente dependiendo del tipo de neoplasia a tratar, el tipo de combinación utilizada el estado general del paciente y la experiencia y valoración que el clínico dé en cada caso. (19)

TRATAMIENTO

El diagnóstico será la base que nos permitirá emitir un pronóstico del paciente, lo que nos permitirá elegir el tipo de tratamiento. Por lo que debemos de considerar: el tipo de cáncer, el lugar donde se encuentre, el tamaño del tumor, el tiempo de aparición, la edad del paciente.

El factor económico y emocional, pueden ser los factores más importantes para decidir el tipo de tratamiento. (22)

Las opciones que tenemos en la actualidad son:

- ° Cirugía
- ° Quimioterapia
- ° Radiación
- ° Esteroides
- ° etc...

Cirugía

En caso de TVT la cirugía es a veces muy aparatosa y con muchas hemorragias, y la quimioterapia por sí sola, resuelve este problema, a veces desde el 2º tratamiento.

En el caso de metástasis invasiva, la cirugía ya no es recomendable. (24)

QUIMIOTERAPIA

Los efectos benéficos de la quimioterapia son inversamente proporcionales a la cantidad de tumor presente, por lo tanto, el tumor debe de ser reducido siempre que sea posible al menor número posible de células neoplásicas. Las combinaciones de antineoplásicos generalmente son menos tóxicas y más efectivas, presentan menos resistencia tumoral y menor toxicidad por la disminución proporcional de las dosis. (19)

Los agentes quimioterapéuticos pueden ser considerados como una buena opción para pacientes con procesos malignos como leucemia, linfoma, mieloma, carcinomas, osteosarcomas, tumor venéreo transmisible y hemangeosarcomas entre otros. (17)

Debemos tomar en cuenta diversas consideraciones al dosificar:

La dosis más efectiva es frecuentemente muy cercana a la dosis tóxica.

La dosificación es en metros cuadrados, esto se definió por que, dependiendo de la superficie corporal la dosis es más exacta.

La dosificación también depende de la habilidad del animal para metabolizar y eliminar los agentes quimioterapéuticos.

Es muy importante recordar que la respuesta a la quimioterapia es inversamente proporcional a la **cantidad de tumor presente**, por lo cual el éxito de la terapia

depende directamente del adecuado uso del agente quimioterapéutico indicado considerando la dosis ideal y el tiempo de duración y aplicación del protocolo. (19)

Diversos tratamientos incluyen cirugía, radioterapia, inmunoterapia, bioterapia y quimioterapia se llega a aplicar para TVT. (22)

La cirugía tiende a ser mayormente utilizado para el tratamiento de TVT pequeños y localizados, aunque la recurrencia puede ser alta de 50-68% en casos de tumores grandes e invasivos. (21)

QUIMIOTERAPIA COMBINADA:

Lograron una remisión completa y sostenida en tumores sin ninguno efecto adverso en perros tratados con una combinación de:

Ciclofosfamida (1x50mg pastilla, diariamente)

Metotrexato (0,35 mg/kg de peso vivo semanalmente, IV)

Vincristina sulfato (0,013 mg/kg/sem., IV) durante 3 semanas. (6) (31)

Otros agentes quimioterapéuticos indicados para el tratamiento del TVT incluye:

Ciclofosfamida (5 mg/kg/VO/10 días) como droga única o también en asociación con

Prednisolona (3 mg/kg/5 días);

También Vinblastina (0.1 mg/kg/IV/durante 4 a 6 semanas)

Metotrexato (0.1 mg/kg/vo/todos los días) o una combinación de los 3. (6)

Tratamiento de un solo fármaco:

Mostró mayor efectividad y practicidad la terapia con sulfato de vincristina la cual se esta utilizando con mayor frecuencia.

La vincristina es administrada semanalmente en dosis de 0.5 a 0.7 mg/m² de area superficial del cuerpo o 0.025 mg/kg/IV.

La involución de la lesión es gradual aunque es particularmente notable y significativo al inicio del tratamiento. La remisión completa usualmente ocurre de 2 a 8 aplicaciones y ocurre en más del 90% de los casos tratados.

La Vincristina Sulfato (0,5 mg./m²) IV una vez por semana por 3-6 semanas es efectiva, excepto cuando el tumor esta en el cerebro o en el ojo. Generalmente la remisión completa del tumor se obtiene al sexto tratamiento. (6)(19)(20)

El tratamiento subcutáneo

No es tan irritante ni necrosante como indica la bibliografía de rutina siempre y cuando el sitio de aplicación de la droga se limite exclusivamente a la parrilla costal alta en función de que el paciente no llegue con su boca a lamerse y/o morderse, logrando así los "mismos resultados" en cuanto a la disminución de la masa tumoral en tiempo y forma y "mejores resultados" en cuanto a la no ocurrencia de efectos adversos que muchas veces aparecen en la vía endovenosa (EV). (5)(12)(22)

Las causas posibles de las necrosis observadas por otros autores donde la conclusión clínica es 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. (5)(12)(22)

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. (5)(12)(22)

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.

Se puede observar dermatitis y piodermas profundas cuando la droga no se aplica en el lugar adecuado. (22)

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, abbotat, 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, etc. (22)

Efectos colaterales del uso de vincristina:

Vomito, neuritis, leucopenia y depresión de la medula ósea.

Afecta también la espermatogénesis ya sea temporal o definitivamente. (16)

PREVENCION

Al cruzar un animal asegurarse que no este afectado; averiguar los antecedentes para ver si tuvieron la enfermedad o fueron tratados por esa enfermedad. (12)

Hay evidencia de que esta patología puede presentar un patrón estacional, se detectan mas casos en primavera y verano que en otras épocas del año. (2)

Ya que la prevalencia del cáncer esta aumentado considerablemente, la creciente incidencia de afecciones neoplásicas en varias razas de caninos. (8)

Así como prevenir enfermedades infecciosas, tratamientos terapéuticos más específicos y eficaces; contribuyen a una mejor longevidad en los perros. (10)

BIBLIOGRAFIAS

1. - Mi-Sun P, Yongbaek K. et al; 2006, Disseminated transmissible venereal tumor in a dog. J Vet Diagn Invest 18:130–133
2. Anne S. Amaral¹, Luiz Fernando J. Gaspar¹, Sandra B. Silva², Noeme S. Rocha³; 2004. Cytological diagnostic of transmissible venereal tumor in the Botucatu region, Brazil (descriptive study: 1994-2003). RPCV (2004) 99 (551) 167-171.
3. Nurit K, Gldeon R, et al; "Retroposon" insertion into the cellular oncogene c-myc in canine transmissible venereal tumor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 82, pp. 1054-1058, February 1985 Biochemistry.
4. William E. Beschorner, 2 Allan D. Hess, 3 Samuel T. Nerenberg, and Robert B. Epstein; Isolation and Characterization of Canine Venereal Tumor-associated Inhibitory and Blocking Factors. CANCER RESEARCH 39, 3920-3927, October 1979] 0008-54 72/79 /0039-0000S02.00
5. Gómez Cancino, Francisco Julián. Uso de la vincristina subcutánea em tratamiento de TVT. Revista Electrónica de Veterinaria REDVET ®, ISSN 1695-7504, Vol. VII, nº 04, Abril/2006, Veterinaria.org ® - Comunidad Virtual Veterinaria.org ® - Veterinaria Organización S.L.® España. Mensual. Disponible en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet> y más específicamente en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n040406.html>
6. I. Calero Herrera; R. E. Thomas, J. C. Rodríguez Fernández. Comprobación de la efectividad de dos esquemas terapéuticos en el tratamiento del Tumor de Sticker en perros. Revista Electrónica de Veterinaria REDVET ®, ISSN 1695-7504, Vol. VII, nº 10, Octubre/2006, Veterinaria.org ® - Comunidad Virtual Veterinaria.org ® - Veterinaria Organización S.L.® España. Mensual. Disponible en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet> y más concretamente en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n101006.html>.
7. Rogers KS, Walker MA, Dillon HB: 1998, Transmissible venereal tumor: a retrospective study of 29 cases. J Am Anim Hosp Assoc 34:463–470.
8. Constante P, D y Suárez M, R. Evaluación del sulfato de vincristina en el tratamiento del Tumor Venéreo Transmisible Canino: Tesis, MVZ. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Montería. 1994.
9. Mastoby M. Martínez, * Juan C. Ballut, José A. Cardona. 2002, Tumor venéreo transmisible (TVT) de localización extragenital. MVZ-Córdoba 2002; 7:(1), 168-170. Universidad de Córdoba, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Departamento de Medicina Veterinaria.* Correspondencia: jcballutp@hotmail.com - A.A. 354, Montería, Colombia

10. G. González Cruz, C. A. Sanchez Buitrago, et al; Neoplasias en aparato reproductor en perras: estudio retrospectivo de 6 años. *Vet. Mêx*; 28 (1) 1997, 31-34.
11. J. Meléndez-Zajgla* y V. Maldonado; ¿Es el cáncer una enfermedad transmisible? *Gac Méd Méx* Vol. 143 No. 4, 2007. 353-354.
12. G. Ma. A. Lopez Perez; Nota tecnica: Diagnostico y tratamiento de cancer en perros y gatos 1ª parte. PISA Agropecuaria S A de C V. 2001. 1-9.
13. Robert B. Epstein² and B. Taylor Bennett³, Histocompatibility Typing and Course of Canine Venereal Tumors Transplanted into Unmodified Random Dogs. *Cáncer Research* 34, 788-793, April 2001]
14. B. Taylor Bennett, Kim M. Debelak-Fehir, and Robert B. Epstein ², Tumor-blocking and-inhibitory serum factors in the clinical course of canine venereal tumor. *Cáncer Research* 35, 2942 2947, November 2001
15. E. N. Amariglio*, I. Hakim*, F. Brok-Simoni*, Z. Grossman*, N. Katzir*, A. Harmelint, B. Ramot*, and G. Rechavi*, Identity of rearranged LINE/ c-MYC junction sequences specific for the canine transmissible venereal tumor *Proc. Nati. Acad. Sci. USA* Vol. 88, pp. 8136-8139, September 1991 *Medical Sciences*.
16. Aguiar j, Oliveira, L.O. Gomes C; Oliveira de Oliveira R, T; Tourrucôo A.C. & Becker P 2007. Alopecia generalizada em um canino, decurrente do tratamento quimioterapico a base de vincristina. *Acta Scientiae Veterinariae*. 35(Supl 2): s442-s443, 2007.
17. García C.L. Fisiopatología tumoral, Memorias curso de oncología en pequeñas especies. Las Asociación de MVZ especialistas en pequeñas especies y los Colegios de MVZ del área metropolitana de la Cd, de México, 5-19 julio 2001
18. Soberanes F. F. Acercamiento al paciente con cáncer y síndrome paraneoplasico Memorias curso de oncología en pequeñas especies. Las Asociación de MVZ especialistas en pequeñas especies y los Colegios de MVZ del área metropolitana de la Cd, de México, 34-43 julio 2001
19. Fernandez V. M. Quimioterapia. Conceptos basicos. Memorias curso de oncología en pequeñas especies. Las Asociación de MVZ especialistas en pequeñas especies y los Colegios de MVZ del área metropolitana de la Cd, de México, 53-59 julio 2001

20. Prado A.M.B¹, Bacchi R², Tasqueti U.³ & Macedo T.R.⁴ 2007. Oral canine transmissible venereal tumor: case report. *Pesq. Vet. Bras.* 27(Supl.), 112-113 April 2007.
21. Ortega-P. A. Acevedo-A. M. Sauri-A. C. Bolio-G. M. Gutiérrez-B. E. Prevalencia de tumor venéreo transmisible en perros callejeros de la ciudad de Mérida, Yucatán, México. *Rev Biomed* 2003; 14:83-87.
22. De la Torre, S. Lombino, M. Romero E. Terapia alternativa para el tratamiento del Tumor Venéreo Transmisible o Tumor de Sticker Vincristina subcutánea una alternativa efectiva sencilla y segura. **UNLP Mendoza Argentina 1-6, 1981.**
23. De Nardi, A.B.¹; Rodaski, S.²; Sousa, R.S.²; Costa, T.A.³; Macedo, T.R.³; Rodigheri, S.M.⁴; Rios, A.⁴; Piekarz, C.H.⁵. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no hospital veterinário da universidade federal do Paraná. *Archives of Veterinary Science* v.7, n.2, p.15-26, 2002 Printed in Brazil.
24. Greatti, W.F.P.¹; Amaral, A.S.²; Silva, S.B.³; Gaspar, L.F.J.⁴; Barbisan, L.F.⁵; Rocha, N.S.⁶. Índices proliferativos do tumor venéreo canino transmissível pelas técnicas do cec e ki-67 na citologia aspirativa com agulha fina. *Archives of Veterinary Science* v. 9, n. 1, p. 53-59, 2004 Printed in Brazil.
25. Fraile O. C. Neoplasias cutáneas en el perro y en el gato. Dpto. Sanidad Animal HCV. C.V. El Burgo (Las Rozas). C.V. IF (Villalba) p 10-16 2002.
26. F.G.A. Santos; A.C. Vasconcelos; J.E.S. Nunes; G.D. Cassali; T.A. Paixão; A.S. Martins; S.S. Silva; R.F. Martins; L. Moro*. Apoptosis in the transplanted canine transmissible venereal tumor during growth and regression phases. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* vol.60 no.3 Belo Horizonte June 2008.
27. Mello Martins¹, F. Ferreira de Souza² and C. Gobello³. The Canine Transmissible Venereal Tumor: Etiology, Pathology, Diagnosis and Treatment. *Recent Advances in Small Animal Reproduction*, Concannon P.W., England G., Verstegen III J. and Linde-Forsberg C. (Eds.). International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), 25-Apr-2005; A1233.0405.

28. Rodrigues G. N. ¹ Alessi A. C. ² Laus J. L. ³. Intraocular tumor venéreas transmisibles a un perro. Cienc. Rural V.31 n.1 Santa Maria ene. / feb. 2001.
29. Adelaide M. Magalhães², Regina R. Ramadilha³, Cláudio S. L. Barros⁴ e Paulo V. Peixoto⁵. Estudo comparativo entre citopatologia e histopatologia no diagnóstico de neoplasias caninas¹. Pesq. Vet. Bras. vol.21 no.1 Rio de Janeiro Jan. /Mar. 2001.
30. R. Duarte^I; R. Niero^{II}; J.S. Doretto^I; R.M. Manzan^I; M.M. Kogika^{III}. Eritrocitose associada a tumor venéreo transmissível em cão: relato de caso. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. vol.58 no.6 Belo Horizonte Dec. 2006.
31. Soberano, M. Radiation therapy for transmissible venereal tumor in a dog. The World Small Animal Veterinary Association. Buenos Aires, Argentina. October 2002.
32. De la Cruz, Maurenis; Cuesta, A.; Ramírez, Y.; Sánchez, V; Aspectos de la etiología, signos clínicos y localización del Sarcoma de Sticker. Departamento de Sanidad Animal. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. E mail: maura@udg.co.cu p 1-5. Universidad de Granma Cuba 1998.
33. Ivarez Berger F.J. Citología practica en el diagnostico del cáncer. Memorias curso de oncología en pequeñas especies. Las Asociación de MVZ especialistas en pequeñas especies y los Colegios de MVZ del área metropolitana de la Cd, de México, 53-59 julio 2001