

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA

ANTONIO NARRO

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN CIENCIA ANIMAL



Colgajos cutáneos para cirugías oncológicas en caninos

POR

JUAN FRANCISCO LUGO ZAMORA

MONOGRAFÍA

PRESENTADA COMO REQUISITO PARA

OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

TORREÓN COAHUILA

DICIEMBRE 2019

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICO VETERINARIAS

Colgajos cutáneos para cirugías oncológicas en caninos.

Por:

JUAN FRANCISCO LUGO ZAMORA

MONOGRAFIA

Que se somete a la consideración del H. Jurado Examinador como requisito parcial
para obtener el título de:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Aprobada por:


MC. José Luis Francisco Sandoval Elia
Presidente


MVZ. Jesús Alfonso Amaya González
Vocal


MVZ. Rodrigo I. Simón Alonso.
Vocal


MVZ. Diana Elizabeth Salazar Nevarez
Vocal Suplente


MC. J. GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ
Coordinador de la División Regional de Ciencia Animal



Torreón, Coahuila, México
Diciembre 2019

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICO VETERINARIAS

Colgajos Cutáneos para cirugías oncológicas en caninos.

Por:


JUAN FRANCISCO LUGO ZAMORA


MONOGRAFIA


Presentada como requisito parcial para obtener el título de:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Aprobada por el Comité de Asesoría:


MC. José Luis Francisco Sandoval Elías
Asesor Principal


MVZ. Rodrigo Isidro Simón Alonso
Coasesor


MVZ. Jesús Alfonso Amaya González
Coasesor


MC. J. GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ
Coordinador de la División Regional de Ciencia Animal



Torreón, Coahuila, México
Diciembre 2019

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, M. V. Z. Juan Carlos Lugo García y Felicitas Zamora Valles principalmente por haberme dado la vida, por darme su apoyo incondicional en todo momento y poder lograr convertirme en un profesionalista.

A mis hermanos, Carlos Antonio Lugo Zamora y Lydia Marianne Lugo Zamora por ser parte de mi familia, darme su cariño y tener fe siempre en mí.

A mis padrinos, Raúl Briones Chávez y Juanis Zamora Valles por apoyarme en todo momento, tener la confianza en mí de convertirme en un profesionalista.

A mis madrinas, Catalina Zamora Valles y Maricruz Magallanes por todo su apoyo y cariño que siempre me han brindado en la vida y en mi formación profesional.

A mi abuela, Ma. Guillermina García Sánchez que siempre estuvo pendiente de mis estudios y motivándome para lograr ser un profesionalista.

A Nelly Arroyo Franco, por ser una persona especial en mi vida y permanecer a mi lado en todo momento sin importar la situación.

A mis primos Arturo Esquivel Zamora y José Luis Ramírez Castro quienes como Profesionistas siempre he tenido su apoyo incondicional y has sido una parte fundamental en mi formación.

Al M.V.Z., Francisco Javier Sandoval Elías por apoyarme como asesor y ayudarme a concluir este trabajo.

A mi alma mater por darme un lugar dentro de ella y ofrecerme una formación como profesionalista.

A todos los médicos veterinarios que fueron maestros míos durante mi carrera por compartirme sus conocimientos y experiencias que fueron indispensables para mi formación como profesionalista.

DEDICATORIAS

A mis padres, M.V.Z. Juan Carlos Lugo García y Felicitas Zamora Valles porque sin su apoyo y su sacrificio yo no hubiera podido lograr nada de lo que hoy soy.

A mis hermanos, Carlos Antonio Lugo Zamora, Lydia Marianne Lugo Zamora a quienes amo y quiero que igual que yo logren sus metas.

A mis Padrinos, Raúl Briones Chávez y San Juanis Zamora Valles a quienes quiero y sin su apoyo no lo hubiera logrado.

A mis madrinas, Catalina Zamora Valles y Maricruz Magallanes a quienes quiero y sin su apoyo no lo hubiera logrado

A mi novia, Nelly Arroyo Franco a quien amo y nunca me dejo renunciar y siempre me ayudo a seguir adelante sin importar el obstáculo que se presentara.

A mi abuela, Ma. Guillermina García Sánchez por estar siempre al pendiente de mí y desearme éxito en mi vida personal y profesional.

A mis primos Arturo Esquivel Zamora y José Luis Ramírez Castro, quienes siempre estuvieron para mí con un apoyo incondicional para mi formación.

A toda mi familia, por sus consejos, apoyos, comentarios, a todos y cada uno de ellos por estar siempre para mí.

A mi abuelita Juanita Valles Castañón, a quien amo y extraño mucho y que siempre ha sido un motor para mí y sé que ella debe estar orgullosa de mi

A mi alma mater, a quien le debo todo lo que hoy soy.

RESUMEN

La resolución quirúrgica mediante colgajos cutáneos es una herramienta muy importante para los cirujanos veterinarios ya que nos permite cubrir grandes defectos a la hora de retirar masas además pueden funcionar en pérdidas de la misma por diferentes motivos.

Es muy importante saber la irrigación, la tensión de la piel para saber de dónde realizar el colgajo y saber si este será exitoso.

Con la ayuda de las nuevas herramientas como la tomografía computarizada, rayos x, ultrasonido, nos permite saber y detectar hasta donde se encuentra con exactitud la invasión de diferentes tumores, hablando por ejemplo de sarcomas suelen ser de los más agresivos en los pequeños animales.

También se desarrollaron los quimioterapéuticos que suelen ser los más eficaces en los tratamientos oncológicos para los diferentes tipos de tumores como: ciclofosfamida, doxorubicina, carboplatino, lomustina entre otros.

Palabras clave: Sarcoma, Patrón axial, Plastia, Tejidos blandos, Quimioterapia.

ÍNDICE

Contenido

AGRADECIMIENTOS	I
DEDICATORIAS.....	II
RESUMEN	III
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA.....	5
2.1.-COMPORTAMIENTO PRIMARIO DE LOS TUMORES DE TEJIDOS.....	5
2.1.1.- BLANDOS.....	5
2.1.2.- PAPEL DE LAS VACUNAS EN EL DESARROLLO DE SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS.....	5
2.1.3 OTROS ELEMENTOS PRODUCTORES DE FISS.....	8
2.2.- SARCOMAS ASOCIADOS AL SITIO DE INYECCIÓN.....	8
2.2.1- FIBROSARCOMAS	9
2.2.2.- OSTEOSARCOMA.....	10
2.2.3.- CONDROSARCOMA.....	11
2.2.4.- LIPOSARCOMAS	11
2.2.5.- RABDOMIOSARCOMAS.....	12
2.3.- UBICACIÓN ANATÓMICA DE LOS SARCOMAS ASOCIADOS AL SITIO DE INYECCIÓN.....	12
2.4.- HALLAZGOS HISTOLÓGICOS Y CITOLÓGICOS EN SARCOMAS	13

2.4.1.- TIPOS DE BIOPSIA Y REGLA 3-2-1.....	16
2.5.- IMÁGENES AVANZADAS.....	17
2.5.1.- TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA.....	17
2.5.2.- RESONANCIA MAGNÉTICA (NMRI).....	18
2.6.- TOMA DE DECISIONES Y OPCIONES TERAPÉUTICAS	19
2.6.1- CIRUGÍA.....	19
2.6.1.1.2.- COLGAJO DE PATRÓN AXIAL.....	26
2.6.1.1.3.- PLASTIA EN Z.....	27
2.6.1.1.4.- ESCAPULECTOMÍA.....	28
2.6.1.1.5.- HEMIPLECTOMÍA.....	28
2.6.1.1.6.- EXTIRPACIÓN DE LA PARED CORPORAL.....	28
2.6.1.1.7.- AMPUTACIÓN.....	29
2.7.- RADIOTERAPIA EXTERNA.....	30
2.7.1.- RADIOTERAPIA PRE-QUIRÚRGICA.....	31
2.7.2 RADIOTERAPIA POST-QUIRÚRGICA.....	32
2.8.-RADIOTERAPIA ESTEREOTÁCTICA (SRT) Y ESTEREOTÁCTICA CORPORAL (SBRT).....	33
2.9.- QUIMIOTERAPIA	35
2.9.1 ASOCIACIÓN DE DOXORRUBICINA Y ETOPÓSIDO.....	36
2.9.2.- ASOCIACIÓN DE DOXORRUBICINA Y CICLOFOSFAMIDA.....	37
2.9.3.- LOMUSTINA.....	37
2.9.4.- CARBOPLATINO.....	38
2.9.5.- IFOSFAMIDA.....	38
2.10.- ELECTROQUIMIOTERAPIA (ECT).....	39
2.10.1.- ELECTROPORACIÓN.....	40

2.10.2.- TIPOS DE ELECTRODOS	41
2.10.3.- FÁRMACOS LIPOFÓBICOS USADOS EN ELECTRO QUIMIOTERAPIA.....	41
2.10.4.- BLEOMICINA.....	41
2.10.5.- CISPLATINO.....	42
2.11.- INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA.....	43
2.11.1 MESILATO DE MASITINIB	43
2.11.2.- TOCERANIB.....	45
2.12.- INMUNOTERAPIA.....	45
2.13.- MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y REDUCCIÓN DE RIESGO.....	47
<u>III. CONCLUSIONES.....</u>	<u>50</u>
<u>IV. LITERATURA CITADA.</u>	<u>53</u>

I. INTRODUCCIÓN

Durante el proceso cancerígeno se encuentran pérdidas de sustancia cutánea en el perro, localizada a nivel del carpo, producidas por diversas etiologías, hasta hoy en día se han venido resolviendo mediante técnicas quirúrgicas como: colgajos tubulados, que consisten en el traslado de una porción de piel, pero manteniendo un efecto denominado pedículo que mantendrá viable el flujo circulatorio hasta que sea establecido en el nuevo sitio. Las desventajas que se pueden apuntar a esta técnica son:

Una prolongada inmovilización requerida con los pedículos transferidos

La distancia entre la zona donante y receptora está limitada debido a la atadura vascular que debe sustentar dicho pedículo

La intervención ha de ser efectuada en dos tiempos quirúrgicos

Otro tipo de solución que se ha venido practicando son los colgajos a distancia. Este tipo resulta incómodo para el animal y son prolongados. En cuanto a los colgajos en malla, son injertos de grosor completo dentro de los cuales se practican múltiples ojales en paralelo en filas escalonadas. Pueden presentar cicatrización retardada y un aspecto estético no adecuado.

Los colgajos con pedículo vascular, colgajos libres vascularizados, consisten en la transposición de una determinada zona de la piel, con sus pedículos vasculares correspondientes a los lechos receptores, practicando en estas últimas anastomosis microquirúrgicas de sus vasos, de manera que el riego sanguíneo este asegurado

desde el principio. Este tipo de colgajo requiere la localización exacta de los vasos cutáneos de la zona donante y receptora, así como una técnica precisa.

Entre las ventajas de este tipo de resolución, podemos citar:

La transferencia del colgajo se complementaría en una sola intervención.

La distancia entre la zona donante y receptora dejaría de ser un factor limitante

El tejido transferido posee desde el mismo momento de su transferencia un riego sanguíneo completo.

Por otro lado, se encontró que la probabilidad de desarrollar sarcomas aumenta con el número de vacunas administradas simultáneamente en el mismo sitio de vacunación (Séguin, 2002); sin embargo, en la actualidad se sabe que las vacunas no son la única causa de sarcomas en el lugar de inyección (Macy, 1999; Buracco *et al.*, 2002) en general cualquier cuerpo extraño inyectado en tejido subcutáneo y muscular como material de sutura no absorbible (Buracco *et al.*, 2002), microchips (Daly *et al.*, 2008) e incluso esteroides y antibióticos de acción prolongada que inducen una reacción inflamatoria crónica tienen la capacidad de producir sarcomas de tejido blando (Kirpensteijn, 2006; Mcleland *et al.*, 2013). Es importante tener en cuenta que una multitud de cambios genéticos influyen en alteraciones celulares, los cuales asociados a la inflamación y activación de oncogenes conducen a una transformación neoplásica y desarrollo de tumores (Séguin, 2002; Martano *et al.*, 2011).

Los tumores de tejidos blandos son neoplasias que surgen del tejido conectivo mesenquimal; a los benignos se les asigna el sufijo “OMA” y los malignos son llamados “SARCOMAS” (Morris y Dobson, 2001). Dichas neoplasias presentan un comportamiento infiltrativo local altamente agresivo, tasa de crecimiento y posibilidad de metástasis sumamente variables (Burraco *et al.*, 2002; Hartmann, 2012).

Entre los tumores desarrollados en el sitio de inyección se encuentra el fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma indiferenciado, liposarcoma y rhabdomyosarcoma en menor medida, los cuales crecen con mayor frecuencia a nivel subcutáneo (Macy y Hendrick, 1996; Hershey *et al.*, 2000); dichos tumores pueden ser sólidos o quísticos, móviles o fijos en los tejidos subyacentes y en ocasiones pueden superar los 4 cm de diámetro (Dobson y Demetriou, 2014).

Se debe tener claridad en torno a la baja incidencia de los sarcomas post-vacunales los cuales se explican por su etiología multifactorial, sin olvidar que las características genéticas individuales, la cicatrización de las heridas y una reacción inmunológica inadecuada a los componentes de la vacuna juegan un papel importante en la formación de sarcomas (Séguin, 2002). Actualmente la evidencia científica apunta hacia una relación causal entre las inyecciones y la formación de sarcomas; se ha corroborado que los FISS son distintos en patología y comportamiento biológico que los sarcomas que no están asociados al sitio de inyección (Doddy *et al.*, 1996); Los FISS (sarcomas asociados al sitio de inyección) se diferencian de los sarcomas no asociados al sitio de inyección por su

comportamiento tumoral, su gran tamaño y su alta tasa de recurrencia local, la cual oscila entre el 30 y 70% (Altimira et al., 1998; Bregazzi *et al.*, 2001; Morris y Dobson, 2001).

Se debe considerar que la estadificación clínica de los tumores de tejidos blandos se realiza con base a los hallazgos anormales identificados en el examen clínico general del paciente; ayudas diagnósticas como la ecografía, resonancia magnética (NMRI) y tomografía axial computarizada (CAT) pueden llegar a ser útiles; cabe destacar que el tumor primario se evalúa en torno a la infiltración, tamaño y compromiso de estructuras anexas como la piel, músculo y hueso (Morris y Dobson, 2001).

Por tal motivo surge la necesidad de identificar los factores de riesgo, el diagnóstico y tratamiento ideal de los sarcomas post-inyección que en su mayoría de casos no se relaciona exclusivamente a los protocolos de vacunación frente a la rabia, FIV, FeLV y FeSV, demostrándose que múltiples elementos que generen una reacción inflamatoria crónica tienen la capacidad de desarrollar neoplasias en tejido SC en conjunto con interacciones genéticas del individuo afectado (Macy y Hendrick, 1996; Woodward, 2011); considerando que no todos los elementos inyectados a nivel subcutáneo desencadenarán el desarrollo de neoplasias malignas.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1.-Comportamiento Primario de los Tumores de Tejidos

2.1.1.- BLANDOS

Los sarcomas de tejidos blandos aumentan su tamaño de forma centrifuga, comprimiendo el tejido normal adyacente, dando una apariencia de encapsulación, dicha pseudocápsula está compuesta directamente de un borde comprimido de tejido normal llamado zona de compresión y una zona reactiva que contiene un borde externo de edema y vasos sanguíneos recién formados (Morris y Dobson, 2001), algunos tumores pueden extenderse a través de esta pseudocápsula en forma de “dedo” y dar lugar a lesiones satélite. Dado este patrón de crecimiento la recurrencia local después de la extirpación quirúrgica de los sarcomas de tejidos blandos es común (Morris y Dobson, 2001). de las zonas reactivas y de compresión que comprende la pseudocapsula de un sarcoma de tejidos blandos. Adaptado de Morris y Dobson (2001).

2.1.2.- Papel de las vacunas en el desarrollo de sarcomas de tejidos blandos

Teniendo en cuenta la importancia de las vacunas en el desarrollo de FISS en 1984 se creó el sistema de vigilancia sospechosa de reacciones adversas (SARSS) con la finalidad de monitorear sospechas de reacciones adversas de las vacunas en los animales de compañía; razón por la cual se registró la incidencia de dichas reacciones adversas entre 1995-1999, identificando, reacciones anafilácticas (0,026

en 10.000 vacunas), granulomas y reacciones en el sitio de inyección, vacunas adyuvadas (0,099 en 10.000 vacunas) y poliartritis (0,044 en 10.000 vacunas) (Day et al., 2007). Adicionalmente se identificó que los FISS pueden evitarse al no inyectar productos irritantes (Kirpensteijn, 2006) y que ninguna marca comercial, fabricantes, vacunas inactivadas, vacunas modificadas o factores asociados con la administración de las mismas se han asociado con el desarrollo de FISS (Kirpensteijn, 2006; Ladlow, 2013). Múltiples vacunas veterinarias inactivadas contienen hidróxido de aluminio, el cual es un compuesto insoluble y fue el primero que se vinculó con la relación de la vacunación previa con el desarrollo de tumores (Macy y Hendrick, 1996; Séguin, 2002; Woodward, 2011), además se ha ligado con la inflamación crónica y producción de granulomas en el sitio de inyección (Woodward, 2011). No obstante; el aluminio puede ser sólo un marcador de vacunación previa y otros componentes de la vacuna pueden inducir inflamación, que resulta en la producción de tumores en algunos gatos (Macy y Hendrick, 1996).

Los antecedentes sobre la relación de las vacunas con el desarrollo de FISS se remontan a Hendrick en 1991 junto con Kass y colaboradores en 1993; quienes describieron cierta asociación entre la vacunación frente a FeLV y rabia con el desarrollo de sarcomas, ligado al incremento directo de la incidencia de dichas neoplasias; informándose un aumento de riesgo de hasta 5 veces para la rabia y 2 veces para FeLV (Kirpensteijn, 2006); esta información fue consistente con los estudios de Macy y colaboradores (1996) donde se evidenció que las reacciones locales frente a las vacunas se presentaron 21 días después de la vacunación frente

a rabia y FeLV, destacándose la vacuna antirrábica por generar mayor reacción inflamatoria relacionada con las vacunas que contenían aluminio.

Múltiples investigaciones realizadas evidenciaron la relación existente, en torno al número de vacunas administradas en el mismo sitio de inyección, el cual incrementa de la siguiente forma: 50% tras la administración de 1 sola vacuna, 127% para 2 vacunas y hasta un 175% para tres o más vacunas (Kass *et al.*, 1993; Morrison y Starr, 2001; Dobson y Demetriou, 2014).

Con el tiempo se logró demostrar claramente que inyecciones distintas a las vacunales tienen la misma capacidad de inducir la formación de sarcomas, por lo cual es probable, que las vacunas no sean el único factor desencadenante de sarcomas del sitio de inyección (Kirpensteijn, 2006); además, en la actualidad se reconoce que no existe relación alguna entre el FeLV con este tipo de sarcomas (Nagell, 1998), es decir no hay relación directa con la sarcomagénesis tras la vacunación frente a esta enfermedad

La fisiopatología de los FISS aún es poco conocida (Martano *et al.*, 2011), pero al parecer factores extrínsecos como la frecuencia y número de vacunas o inyecciones administradas, composición del producto inyectado, etc, junto con factores intrínsecos como la predisposición genética y grado de respuesta tisular después de la inyección; tienen la capacidad de producir una reacción granulomatosa exagerada a partir de la inoculación de cualquier sustancia ajena al cuerpo, la cual produce una alteración de oncogenes, principalmente el P53 y eventual proliferación fibroblástica conduciendo a la formación de neoplasias (Morrison *et al.*, 2001;

Scherk, 2013). Estos hallazgos son consistentes con lo mencionado por Carminato y colaboradores (2011) quienes sostienen que, tras la reparación tisular, los fibroblastos y miofibroblastos son estimulados por sustancias inmonogénicas en el lugar de la inyección o vacunación, los cuales junto con otros factores como la alteración directa de oncogenes conducen a una transformación maligna de dichas células produciendo neoplasias.

2.1.3 Otros elementos productores de FISS

En medicina humana se demostró por medio de información retrospectiva la relación de traumas repetidos o cuerpos extraños como elementos desencadenantes de sarcomas de tejidos blandos (Sinkovics, 2007); por ejemplo, una prótesis de cadera de óxido de aluminio fue implicada como la causa de sarcoma de tejidos blandos en humanos (Ryu *et al.*, 1987). Esta hipótesis se correlaciona con los estudios de Grasso y Golberg (1966) donde se encontró que ciertos colorantes alimenticios como el azul brillante inyectados en roedores producían fibrosarcomas a pesar que dichas sustancias no eran cancerígenas.

Se han reportado casos de fibrosarcomas producidos por sutura no absorbible en la pared abdominal (Burraco *et al.*, 2002), tras la inyección de lufenuron (Hauck, 2003), tras la implantación de un microchip (Carminato *et al.*, 2011)

2.2.- Sarcomas Asociados al Sitio de Inyección

Las neoplasias reportadas en los sitios de inyección son: fibrosarcoma (más común el cual representa aproximadamente la mitad de los tumores), histiocitoma fibroso maligno (MFH), además de osteosarcoma, condrosarcoma, liposarcoma,

rabdomiosarcoma, y sarcoma indiferenciado (Séguin, 2002; Hauck, 2003; Hartmann et al., 2015; Skorupski, 2016). Estos hallazgos son consistentes con lo reportado por Hendrick y Brooks (1994) donde se identificó que el 50% de los casos evaluados de sarcomas en gatos eran fibrosarcomas, seguido de 28,2% MFH, 15,2% osteosarcoma, y en menor medida rabdomiosarcoma y condrosarcoma (4,3 y 2,1% respectivamente). Identificando que el fibrosarcoma y MFH eran los tumores más frecuentes, con características citológicas de pleomorfismo celular y células gigantes multinucleadas similares (Hendrick y Brooks, 1994).

2.2.1- Fibrosarcomas

A nivel histológico los fibrosarcomas muestran células neoplásicas mal diferenciadas en forma de huso, núcleos pleomórficos alargados, infiltrado de linfocitos y mitosis (Carminato *et al.*, 2011). Son tumores malignos que surgen a partir de los fibroblastos, en el tejido subcutáneo tanto en perros como en gatos con edad promedio de 12 años (Liptak *et al.*, 2007); estos llegan a representar del 12 al 25-% de todos los tumores cutáneos (Doddy *et al.*, 1996); es frecuente, encontrarlos en el tronco y en extremidades posteriores (Gross et al., 1992; Vascellari *et al.*, 2003; Liptak *et al.*, 2007); estas neoplasias, presentan recurrencia local, pero en pocas ocasiones producen metástasis (Liptak *et al.*, 2007).

Así mismo Doddy y sus colaboradores (1996), realizaron un estudio retrospectivo de 170 sarcomas diagnosticados histológicamente y diferenciados como NVS (sarcomas no vacunales), VS (sarcomas vacunales) y dudosos sarcomas vacunales, obteniendo como resultados que el fibrosarcoma fue el tipo histológico más común en torno a los VS, NVS y dudosos VS (92,4%, 84,6% y 83,3%

respectivamente). Los VS se localizaron en mayor medida en la zona interescapular (17,6%) seguido por los flancos y zona para-lumbar (15,9%) y los NVS que se encontraron en mayor medida en la cabeza y extremidades (18,2% y 7,6% respectivamente).

2.2.2.- Osteosarcoma

Es una neoplasia maligna altamente invasiva y destructiva de rápido crecimiento que puede afectar el esqueleto apendicular o axial (Margaret et al., 2006), causa dolor y destrucción estructural la cual conduce a debilitamiento, predisponiendo a la presentación de fracturas patológicas; este tumor tiene predilección por la metáfisis de los huesos largos especialmente tibia, fémur, humero y radio; este puede invadir a través del periostio y fascia profunda estructuras adyacentes, aunque rara vez invaden o cruzan las articulaciones (Nelson y Couto, 2010).

El osteosarcoma en los perros es agresivo y con altas tasas de metástasis (Morris y Dobson, 2001). Varias ayudas diagnósticas como las radiografías y biopsia pueden ser útiles; las radiografías arrojan osteólisis con destrucción del hueso medular y cortical junto con la formación de hueso irregular (Morris y Dobson, 2001).

La mayoría de pacientes presentan dolor y claudicación con o sin implicación de tejidos blandos (Morris y Dobson, 2001; Nelson y Couto, 2010). A nivel citológico, los osteosarcomas se caracterizan por presentar células con citoplasma basofílico bien definido, núcleo excéntrico, células gigantes multinucleadas redondas u ovaladas y es frecuente encontrarse la formación de un material amorfo eosinofílico (osteoide) en el citoplasma de los osteoblastos (Nelson y Couto, 2010).

2.2.3.- Condrosarcoma

El condrosarcoma es un tumor maligno que se origina del cartílago, afecta los huesos planos; los signos clínicos son variables y dependen de las lesiones que produzca, daños a estructuras adyacentes y localización del tumor (Fenner, 1989); cabe destacar, que la mayoría son de crecimiento lento y rara vez produce metástasis (menos del 10%) (Ettinger, 1992); el diagnóstico definitivo se hace con ayuda de biopsia, ya que por radiografía el condrosarcoma es similar al osteosarcoma presentando osteolisis, degeneración perióstica y formación anormal del hueso afectado (Fenner, 1989; Beato, 1997). A nivel histológico los condrosarcomas poseen células pleomórficas en forma de huso con formación de matriz hialina basofílica (Beato, 1997).

2.2.4.- Liposarcomas

Los liposarcomas son neoplasias malignas originadas de lipoblastos encontradas frecuentemente en el tejido subcutáneo y en ocasiones en extremidades y vientre; una característica importante es que el tamaño del tumor es directamente proporcional al comportamiento maligno (Folgearini *et al.*, 2015). Estas neoplasias poseen bajo potencial metastásico y son localmente invasivos, en general la cirugía amplia mejora relativamente el pronóstico (Beato, 1997; Folgearini *et al.*, 2015). A nivel histológico los liposarcomas se constituyen de adipocitos esféricos, poseen citoplasma vacuolado y abundante matriz extracelular; en ocasiones se pueden observar figuras mitóticas (Folgearini *et al.*, 2015).

2.2.5.- Rbdomiosarcomas

Son neoplasias malignas infiltrativas poco frecuentes que representan aproximadamente 1% de todas las neoplasias en las distintas especies, poseen potencial metastásico que va del 25 al 100% (Morrison *et al.*, 2001); se originan en los mioblastos que son capaces de diferenciarse en células de músculo estriado (Withrow y Vail, 2007); se desarrollan frecuentemente en tejidos y órganos que no poseen musculatura estriada como el miocardio, laringe, vejiga y en algunas ocasiones han sido descritos en vulva y vagina en perras (North *et al.*, 2009); esta neoplasia es considerada una de las más agresivas, malignas y destructivas que se observa en los animales (North *et al.*, 2009). Los lugares frecuentes de metástasis son pulmones, bazo, riñones, hígado y glándulas adrenales (Withrow y Vail, 2007).

Debido a que es una neoplasia de muy baja presentación tanto en perros como en gatos, se desconoce como tal la expectativa de vida y raramente se tratan con intención de curarlos, no obstante, la escisión quirúrgica ha resultado en tasas de supervivencia muy altas en perros (Withrow y Vail, 2007). En muchas ocasiones los rbdomiosarcomas no son detectables, pero pueden llegar a causar molestias y ser más notorios con forme su tamaño va aumentando (Ortiz, 2005). Este tipo de cáncer es sumamente complicado diagnosticarlo a nivel citológico, ya que las células que lo conforman son las mismas células del músculo estriado o cardiaco (Ortiz, 2005).

2.3.- Ubicación Anatómica de los Sarcomas Asociados al Sitio de Inyección

Antes del año 1996 la mayoría de FISS eran 5 veces más frecuente encontrarlos en la región inter-escapular (Shaw *et al.*, 2009), pero después se observó un cambio

importante en la ubicación de los tumores presentándose en mayor medida en miembros posteriores y abdomen lateral; la proporción de FISS disminuyó en la zona inter-escapular (Figura 3) de 53,4 a 39,5% y aumentó en el miembro posterior derecho pasando de 10,2 a 17,1% y a la zona abdominal derecha de 2,2 a 7,9% (Shaw *et al.*, 2009). En el Reino Unido, la región inter-escapular es el sitio más afectado (84%), seguido de la región femoral, flanco, zona lumbar y glútea (6%, 5%, 3% y 2% respectivamente) (Kass *et al.*, 2003; Kirpensteijn, 2006; Kliczkowska *et al.*, 2015). Identifica la frecuencia de FISS en cada localización entre 1990 y 1996, nótese el gran porcentaje de FISS en la zona inter-escapular (53,4%) y en menor medida tórax lateral derecho junto con miembro posterior derecho (10,2%). (B) Frecuencia de FISS diagnosticados entre 1996 y 2006.

2.4.- Hallazgos Histológicos y Citológicos en Sarcomas

Se considera que para realizar una clasificación histológica se debe hacer una evaluación tumoral basada en 6 criterios: Necrosis tumoral (presente en tumores de alto grado), pleomorfismo celular (aumenta con el grado), actividad mitótica (va aumentando de acuerdo al grado), celularidad (a mayor celularidad mayor grado), grado de diferenciación tumoral (indiferenciación= alto grado), cantidad de estroma (disminuye a medida que el grado aumenta) (Morris y Dobson, 2001).

Con base a estos criterios los sarcomas pueden describirse como de bajo grado, intermedio o alto (Morris y Dobson, 2001); es importante mencionar que para determinar el comportamiento del tumor se deben tener en cuenta las características histológicas y el grado del tumor (Tabla 1), ya que, a mayor grado histológico, mayor probabilidad de desarrollo de metástasis (Morris y Dobson, 2001;

Couto et al., 2002). Dichos hallazgos son consistentes con lo analizado por Nimwegen y Kirpensteijn (2012) donde encontraron que los FISS son generalmente un grado histológico más alto en comparación con otros sarcomas de tejidos blandos: hasta 25 % son grado 1 (bajo grado), 20-50 % son grado 2 (grado intermedio) y hasta 70% son grado 3 (Alto grado).

Tipo histológico Bajo grado Grado intermedio Alto grado Hemangiopericitoma, Fibrosarcoma, Neurofibrosarcoma. Mixosarcoma , MFH ,Sarcoma de células sinoviales , Liposarcoma , Rabdomyosarcoma, Sarcoma anaplásico , Hemangiosarcoma. Se reconoce un hemangiosarcoma de bajo grado de la piel, con bajo potencial metastásico.

A nivel histopatológico los sarcomas asociados a la vacunación/inyección difieren de los sarcomas en otros lugares por su localización subcutánea, así como por el infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos y macrófagos junto con un aumento del índice mitótico (Hendrick et al., 1992; Hauck, 2003). En el año de 1996, Doddy y colaboradores analizaron una serie de sarcomas que fueron divididos en VS y NVS, identificando que las áreas necróticas estaban presentes en el 25% de los VS y los linfocitos constituyeron el tipo de célula inflamatoria predominante tanto en VS como en NVS (69,2% y 23% respectivamente); por otro lado, observaron que el pleomorfismo celular fue mayor en VS (64,4%) y relativamente menor en los NVS (36,1%) (Doddy *et al.*, 1996).

En un intento por identificar las vacunas que generaron más reacciones inflamatorias y como tal caracterizar aún más ese tipo de inflamación, Schultze y

colaboradores (1997) realizaron un estudio, administrando solución salina fisiológica (SS), FVRCP y vacuna a virus muerto contra la rabia y FeLV, estos sitios vacunales semanalmente fueron aspirados y evaluados citológicamente durante 4 semanas; en el lugar donde se administró SS predominaron glóbulos rojos y escasas células; a la semana 1 en todos los lugares de vacunación predominaron los linfocitos y los macrófagos, en la semana 2 se observó mayor celularidad en torno al lugar donde se administró la vacuna contra la rabia y FeLV y menor en FVRCP, ya en la semana 3 no presentaban inflamación en el sitio de vacunación y al finalizar la semana 4 se determinó que el tipo celular más frecuente eran linfocitos y con relación a la vacunación antirrábica todos los gatos desarrollaron un nódulo subcutáneo palpable (Schultze *et al.*, 1997).

En un estudio retrospectivo realizado por Kliczkowska y colaboradores (2015) se evidenció que los FISS se caracterizaban por: necrosis intra-lesional (54%), presencia de linfocitos (88%), material de tipo adyuvante en macrófagos (42%), tasas mitóticas altas y células neoplásicas gigantes (figura 4-A) con alto pleomorfismo celular (Figura 4-B) (Kliczkowska *et al.*, 2015).

Por otro lado, Martano y colaboradores (2011) identificaron que ciertas características como pleomorfismo celular, figuras mitóticas y necrosis eran más comunes (Figura 5) en FISS que en los sarcomas no asociados a la vacunación/inyección. En la actualidad se conoce que los FISS histopatológicamente presentan mayor pleomorfismo celular, aumento de necrosis tumoral e infiltrado perivascular de linfocitos y macrófagos (Figura 5), (Bowlit, 2015; Hartmann *et al.*, 2015).

2.4.1.- Tipos de biopsia y regla 3-2-1

Lo ideal es no realizar la biopsia TRU-CUT, puesto que al tomar una pequeña porción del tejido se puede generar un diagnóstico erróneo de granuloma, en parte por el tamaño de la muestra y porque en ocasiones el tumor es heterogéneo (Martano *et al.*, 2011); se debe hacer especial énfasis que el diagnóstico definitivo de los FISS se logra con una biopsia incisional, ya que ésta descarta la posibilidad de que dicha masa sea un granuloma (Bowl, 2015); la toma de la muestra se debe hacer en torno a un lugar que después se pueda retirar fácilmente mediante una cirugía con intenciones curativas (Séguin, 2002).

La biopsia excisional no se debe realizar, dado a que este procedimiento aumenta el volumen de resección de tejido durante una segunda intervención quirúrgica, por el desarrollo de nuevas recurrencias tumorales locales, y puede borrar completamente las posibilidades de implementar la cirugía como único tratamiento curativo (Bowl, 2015).

El grupo Grupo de trabajo sobre el sarcoma asociado a la vacuna recomendó que, para ayuda en el diagnóstico de masas subcutáneas, se debe aplicar una regla conocida como la “regla 3-2-1”, la cual permitirá diferenciar un tumor de una reacción granulomatosa post-vacunal (Séguin, 2002; Scherk *et al.*, 2013; Skorupski, 2016); se recomienda realizar una biopsia cuando una masa:

A. Permanece por más de 3 meses después de la vacunación.

B. Tiene más de 2 cm de diámetro, independiente del tiempo transcurrido desde la inyección.

C. Sigue aumentando de tamaño 1 mes después de la vacunación.

2.5.- Imágenes Avanzadas

2.5.1.- Tomografía Axial Computarizada

La Tomografía axial computarizada permite determinar con mayor exactitud el tamaño y grado de infiltración del tumor a estructuras anexas, así como la presencia de metástasis a distancia, criterios que por palpación no se pueden identificar fácilmente (Ladlow, 2013; Dobson y Demetriou, 2014). Como tal no se ha reportado que al realizar Tomografía axial computarizada se prolongue la expectativa de vida del paciente con sarcomas, pero lo que sí se sabe es que esta técnica permite realizar una planificación quirúrgica previa, determinando así la profundidad y agresividad necesaria para asegurar un campo quirúrgico amplio y radical (Ladlow, 2013; Travetti *et al.*, 2013).

Se debe considerar que, si la Tomografía axial computarizada no se puede realizar, el médico veterinario debe efectuar una palpación cautelosa del tumor con la finalidad de evaluar la posibilidad de resección quirúrgica (Travetti *et al.*, 2013); sin embargo, debido a la naturaleza infiltrativa de sarcomas, la palpación por sí sola podría llegar a subestimar el tamaño y el grado de infiltración del tumor a tejidos adyacentes (Ladlow, 2013).

En torno a esta investigación los autores concluyeron que en los casos de FISS localizados en la zona inter-escapular deben ser sometidos a doble posicionamiento con las extremidades extendidas y flexionadas con la finalidad de evitar la resección quirúrgica innecesaria (Travetti *et al.*, 2013). Por otra parte, recomiendan el estudio

por Tomografía axial computarizada es recomendable para estimar adecuadamente el tamaño de la masa, detectar infiltración adyacente y cualquier nódulo adicional no hallado mediante palpación, y una exploración de ganglios linfáticos que son imposibles de evaluar clínicamente (McEntee y Samii, 2000; McEntee y Page, 2001; Day et al., 2010; Martano et al., 2011; Travetti *et al.*, 2013).

Una característica clara de sarcomas es la reacción inflamatoria y el suministro vascular peritumoral; en ocasiones, el tejido inflamado que resulta ser una parte reactiva de la neoplasia no es fácil de detectar mediante palpación, pero es perceptible con ayuda de la CAT (Travetti *et al.*, 2013).

2.5.2.- Resonancia Magnética (NMRI)

Las imágenes de Imagen de resonancia magnética nuclear identificaron mineralización, que se especula, se genera a partir de zonas necróticas del tumor se observan márgenes tumorales claramente definidos, con cavitación tumoral; en el 58% de los casos, encontrándose, una asociación con la toma de biopsia incisional y excisional: 44% fueron sometidos a biopsia excisional y 70% a biopsia incisional; en ocasiones había ausencia de zona hiperintensa hacia la periferia, y por último mediante radiografía torácica se detectó la presencia de microchips.

Con los hallazgos obtenidos en la Imagen de resonancia magnética nuclear se comprobó la naturaleza infiltrativa local de los sarcomas, acompañada de la visualización de estructuras nodulares que no fueron evidentes ni palpables en el examen clínico general de los pacientes (Travetti *et al.* 2013; Rousset *et al.*, 2013).

2.6.- Toma de Decisiones y Opciones Terapéuticas

Los sarcomas deben detectarse temprano cuando son pequeños, desafortunadamente crecen rápido, lo cual hace que a menudo se detecten grandes masas al momento del diagnóstico (Dobson y Demetriou, 2014). En la actualidad se conoce que no hay un tratamiento curativo frente a los sarcomas, pero un enfoque multimodal que incluye cirugía, radioterapia, inmunoterapia y quimioterapia pueden conducir a mejores resultados (Kirpensteijn, 2006; Martano *et al.*, 2011; Cantatore *et al.*, 2014).

2.6.1- Cirugía

Se debe considerar que la cirugía es el pilar básico del tratamiento de FISS (Hauck, 2003), una extirpación quirúrgica amplia del tumor primario, escisión radical, escapulectomía parcial, resección de una costilla, hemipelvectomía e incluso amputación del miembro afectado puede ser necesario (Martano *et al.*, 2011). En un estudio realizado por Davidson y colaboradores (1997), igualmente, Davidson y colaboradores en 1997, junto con Hershey y colaboradores en 2000 sostienen que entre más radical sea la cirugía mayor Intervalo libre en enfermedad y tiempo de supervivencia (>16 meses y 325 días respectivamente) en comparación con los grupos control (79 días y 4 meses respectivamente).

Se debe tener en cuenta que la ausencia de células neoplásicas en los márgenes quirúrgicos define el pronóstico (Bowlit, 2015); tal y como lo demuestra un estudio sobre recurrencia, clasificación tumoral y márgenes quirúrgicos realizado por Giudice y colaboradores (2010) quienes informaron, que los tumores con márgenes

infiltrados recurrían 10 veces más frecuentemente que aquellos con márgenes limpios, aunque la recurrencia ocurrió también en el 19% de los cortes limpios.

Dado el crecimiento subcutáneo del tumor, donde no hay barreras que lo limiten, no existen criterios que definan un tumor resecable frente a uno no resecable; debido a la naturaleza invasiva de los sarcomas se requiere una escisión amplia o radical para prolongar la expectativa de vida del paciente y disminuir la tasa de recurrencia local (Dobson y Demetriou, 2014); las cirugías agresivas son generalmente bien toleradas por los gatos y traen consigo heridas de más de 15 cm de diámetro, por ende, los tumores grandes son susceptibles a escisión quirúrgica amplia o radical, teniendo claridad que el tamaño tumoral rara vez limita la decisión de realizar la cirugía (Phelps *et al.*, 2011; Dobson y Demetriou, 2014). En general se dan 2 consejos para el tratamiento frente a sarcomas (Ladlow, 2013):

1. Para tumores pequeños, escisión amplia después de la biopsia incisional con o sin radioterapia.
2. Para tumores grandes, terapia combinada con cirugía y radioterapia con o sin quimioterapia.

Los intentos de escisión marginal rara vez son curativos y resultan en una tasa de recidiva local de hasta 70% (Davidson *et al.*, 1997; Hershey *et al.*, 2000), puesto que en ocasiones los FISS no están completamente encapsulados y tienen la capacidad de infiltrar planos fasciales (Liptak y Forrest, 2001; Bowlt, 2015), lo cual hace que una segunda cirugía sea mucho más difícil; incluso la escisión amplia y agresiva en ocasiones resulta en una tasa de recurrencia del 30-50% (Cohen *et al.*,

2001). Aunque el informe histopatológico asegure que no hay células tumorales en los márgenes quirúrgicos puede presentarse una recurrencia local de hasta 50% (McEntee y Page, 2001).

La escisión amplia consiste en extirpar el tumor con 2 a 3 cm de tejido normal más allá de los bordes del tumor y un plano fascial profundo (músculo) al tumor (Ladlow, 2013), mientras que la escisión radical es la eliminación de la masa con 5 cm de tejido normal más allá de los bordes del tumor junto con dos planos fasciales (músculos e incluso huesos) profundos al tumor (Phelps *et al.*, 2011; Ladlow, 2013), esto requiere una reconstrucción significativa del defecto quirúrgico (Ladlow, 2013; Dobson y Demetriou, 2014; Skorupski, 2016); lo ideal es usar un rotulador estéril con la finalidad de delinear los bordes palpables del tumor y realizar una línea a 3 o a 5 cm de la primera línea (Séguin, 2002; Ladlow, 2013).

Phelps y colaboradores (2011) informaron un tiempo medio de supervivencia de 901 días después de la cirugía realizada con márgenes de 5 cm; en general el tratamiento frente a sarcomas con solo escisión quirúrgica, tiene una tasa de recurrencia de hasta el 70%, la cual puede darse en los primeros 6 meses después de la cirugía en FISS grado III (Hendrick y Brooks, 1994). Por otro lado, se ha encontrado que la integridad de los márgenes quirúrgicos son el único factor pronóstico para el tratamiento. Al mismo tiempo se determinó una relación entre el tipo de procedimiento realizado con el tiempo de recidiva tumoral local, por lo consiguiente se debe intentar una escisión quirúrgica agresiva que resulte en un Intervalo libre en enfermedad mucho más alto (Liptak y Forrest, 2001; McEntee y Page, 2001).

Las recomendaciones iniciales dadas por el Grupo de trabajo sobre el sarcoma asociado a la vacuna incluyen la escisión de 2 cm tanto lateral como a profundidad del tumor (Morrison *et al.*, 2001); no obstante, esto parece ser inadecuado, ya que solo ofrecen márgenes histológicos completos en hasta 46 a 75% de los casos (Davidson *et al.*, 1997; Hershey *et al.*, 2000; Phelps *et al.*, 2011) y la recurrencia puede observarse hasta en el 45% (Cronin *et al.*, 1998). Actualmente se recomiendan márgenes de escisión de 5 cm lateralmente y dos planos fasciales profundos (músculos o huesos), localizados en la zona inter-escapular junto con la reducción de recurrencia local tumoral de 14% (Phelps *et al.*, 2011; Bowlt, 2015).

La escisión quirúrgica de sarcomas localizados en la zona inter-escapular implica en ocasiones la resección de varios músculos del cuello junto con las apófisis espinosas dorsales de las vértebras cervicales adyacentes en ocasiones la resección del músculo semiespinal y el espinal produce debilidad del cuello y poca movilidad que suele mejorar 6 a 8 semanas después de la cirugía (Ladlow, 2013). Phelps y colaboradores (2011) identificaron que la dehiscencia de la sutura no se relacionaba con el tamaño del tumor; este hallazgo también fue reconocido por Bowlt (2015) quien identificó que la dehiscencia de la sutura puede ser común pero poco frecuente, por lo cual, la herida quirúrgica requiere de estrictos cuidados y reposo durante aproximadamente 4 semanas; adicionalmente el tiempo va a depender del tamaño de la herida.

Por otro lado, los drenajes quirúrgicos deben en lo posible evitarse, y de llegarse a usar debe hacerse de forma cuidadosa; estos deben colocarse lo más cercano posible a la herida, puesto que existe el riesgo de que al retirar el dren se siembren

células neoplásicas microscópicas en el tracto del mismo, lo que requerirá un campo postquirúrgico de radiación considerable (Dobson y Demetriou, 2014; Skorupski, 2016).

Lo ideal es que el cirujano posea experiencia en resección agresiva y reconstrucción (Skorupski, 2016), esta hipótesis se confirmó observando que los caninos operados por cirujanos especialistas tuvieron mayor control local de los sarcomas en comparación a los caninos tratados por veterinarios con poca o sin experiencia (Hershey *et al.*, 2000); si la resección quirúrgica es incompleta, se pueden dar tasas de recurrencia local de hasta 70% y que suele ocurrir en los primeros 6 meses después de la cirugía (Lester *et al.*, 1996; Scherk *et al.*, 2013). Una vez retirado el tumor este debe marcarse cuidadosamente con tinta china, con la finalidad de restringir aquellas áreas cuyos márgenes quirúrgicos se sospecha son incompletos (Ladlow, 2013), este método debe incluir tinción con tinta china de pequeños fragmentos tumorales (2-3 mm) de áreas donde los márgenes quirúrgicos se consideran más estrechos para evaluar (Ladlow, 2013; Skorupski, 2016)

La fascia es un tejido muscular pobremente irrigado y rico en colágeno el cual ha demostrado ser una barrera natural contra el cáncer (Dobson y Demetriou, 2014), dado a su pobre irrigación sanguínea es mucho más difícil que los sarcomas crezcan a través de estos tejidos, en ocasiones, la fascia se desprende fácilmente del músculo, pero en la mayoría de los casos la fascia está en contacto muy íntimo con el músculo lo que hace que sea imposible de retirar y al final se deba extirpar todo el músculo (Gilson y Stone, 1990; Dobson y Demetriou, 2014).

Múltiples elementos juegan un papel importante en los resultados una vez culminada la cirugía, como, por ejemplo, el número de cirugías a las cuales ha sido sometido el perro, la experiencia del cirujano, la extensión del procedimiento quirúrgico y la localización del sarcoma, ya que uno que se encuentre localizado en las extremidades tendrá mejor pronóstico (Ladlow, 2013). Algunas cuestiones importantes en el cierre de grandes defectos cutáneos, especialmente en las cirugías de piel, se debe emplear la técnica y material lo menos traumático posible. Para la piel el corte menos traumático es con bisturí ya que la tijera la aplasta; las pinzas que usaremos, mejor sin dientes. La fuerza de la cicatriz es del 10% a los 14 días en el perro, a las 3 semanas es del 25% y al mes del 75%. En el gato el proceso hasta conseguir la resistencia original es más lento aún. Aprovechemos que la piel es más elástica en algunas zonas como cuello y tronco para movilizar grandes volúmenes y que eviten tensión sobre la sutura. La técnica más sencilla y rápida tendrá normalmente mejor evolución ante un tejido que sufrirá menos manipulación y menor exposición durante el tiempo quirúrgico. Si la cicatriz de un área grande va a ser por segunda intención nos encontraremos con un periodo de varias semanas con riesgo de aparecer complicaciones o tras el cierre llegar a generarse una retracción cicatricial. El área pasará por granulación y epitelización, pero si la lesión es profunda carecerá del manto que tengamos alrededor. El cierre debe seguirse desde las zonas profundas hasta finalmente la piel. No dejemos bolsas o áreas de tejido sin contacto íntimo. Ante distintas opciones a elegir en una transposición de piel se escogerá la de manto piloso más semejante al área dañada. Las incisiones de descarga o zonas de transposición dadoras no deben realizarse en zonas con mucho movimiento ni sometidas a tensión que podrían complicar el cierre o

cicatrización de estas incisiones de ayuda. En el cierre de una herida sencilla ya tenemos en cuenta las fuerzas que soportan las suturas, en un gran defecto debemos conocer también la región anatómica y sus líneas de tensión. De no hacerlo las dehiscencias o incluso necrosis comprometen el éxito. Palparemos y estiramos en última instancia para comprobar ante cada lesión cuales son las fuerzas a contrarrestar en el cierre. Si la tensión de cierre es excesiva en un miembro puede aparecer edema distal, aunque la sutura no fracase y deberá deshacerse o bien realizar desplazamientos mediante cortes de descarga (incisiones relajantes) u otras técnicas. En el cierre usamos suturas subcutáneas e intradérmicas de 2/0 o 3/0 uso y de distintos materiales:

- poliglecaprona: 50 % de resistencia a la semana y se reabsorbe a los 100 días.
- ácido poliglicólico: 60% de resistencia a la semana y se reabsorbe a los 120 días.
- polidioxanona, 50 % de resistencia a los 30 días y se reabsorbe a los 180 días.
- poliglactina 910: 50% de resistencia a la semana y se reabsorbe a los 3 meses.
- Las suturas de piel pueden ser de 3/0 uso y personalmente uso monofilamento (nylon o poliglecaprona)

2.6.1.1- Empleadas en el cierre de grandes lesiones:

2.6.1.1.1.- Desplazamiento simple de los márgenes.

En muchas ocasiones se trata el cierre del defecto con un corto desplazamiento de superficie tras una liberación subcutánea. En general se puede aplicar un deslizamiento cerca de los márgenes del defecto y nos permite aproximar la mayoría de bordes cutáneos. Ante un área a extirpar redonda incidimos en forma fusiforme y socavando bajo los dos lados terminamos la aproximación.

2.6.1.1.2.- Colgajo de patrón axial

Es un colgajo cutáneo por desplazamiento de piel a gran distancia que asegura la irrigación por incluir en su base una arteria y vena cutánea directa. Puede ser de avance o bien con rotación sobre sus vasos.

La vascularización es la clave para el éxito:

- Recordemos que en perro y gato hay unos pocos vasos que vienen desde la profundidad de los músculos como arteria y vena cutánea directa y continúan como ramas terminales que irrigan el área subdérmica. Por tanto, en perros y gatos debemos preservar todo lo posible las arterias que vienen desde regiones profundas ya que son un número reducido. En humanos la irrigación es más numerosa y llega a la superficie por muchos vasos profundos desde la musculatura esquelética hasta el área subdérmica.

Es la técnica para cubrir defectos cutáneos muy grandes.

Precisa de un vaso principal, origen del patrón axial, en el área.

Existen en el perro más de una docena de patrones axiales que podemos utilizar.

Algunos de ellos son:

- omocervical o cervical superficial: vaso con origen anterior a hombro.
- toracodorsal: vaso con origen posterior al hombro.
- ilíaco o circunflejo ilíaco con división vascular dorsal y otra ventral al ala del ilion.
- epigástrico superficial caudal que viene desde el anillo inguinal.
- braquial superficial con origen en anterior a codo.

Sin querer, podemos desplazar la piel sobre estos patrones cuando el paciente se posiciona en la mesa de quirófano y empezamos a manipular extremidades, cuello, etc. Es conveniente dibujar o tener muy estudiados puntos de referencia ante las modificaciones por decúbito para no dañar los vasos principales ya que hay riesgo de incluirlos en la incisión de piel.

2.6.1.1.3.- Plastia en Z

- Realizando el corte en forma de Z e intercambiando los ángulos se ganan unos centímetros que descargan la tensión sobre la línea de sutura. Un borde del corte puede incorporarse al defecto, como en el caso 5 puesto de ejemplo, o bien hacerse a cierta distancia para evitar la necrosis del pedículo central. Las tres líneas del corte tienen la misma distancia.
- Mediante el corte en piel en forma de Z se obtiene dos triángulos puntas que se intercambian acercando a la herida la más alejada y alejando de la herida la punta del triángulo más cercano.

- Este intercambio de posiciones de los triángulos libera tensión sobre una línea a suturar.

2.6.1.1.4.- Escapulectomía

Habitualmente se realiza escapulectomía parcial dorsal al cuello de la escápula y en ocasiones de ser necesaria, se realiza escapulectomía completa, así mismo, lo mejor es efectuar la amputación completa del antebrazo afectado, dado a que de esta forma se logran mejores márgenes (Dobson y Demetriou, 2014). En los casos donde se realice una resección parcial de más del 50% de las escápulas si es bilateral puede resultar en una marcha anormal durante las primeras 6-8 semanas; como regla general cuanto menos hueso se extraiga mejor será la funcionalidad de la extremidad (Ladlow, 2013); no obstante, el hueso no debe ser preservado por la funcionalidad solamente, ya que esto puede comprometer la compleja extirpación del tumor (Ladlow, 2013; Bowt, 2015).

2.6.1.1.5.- Hemipelvectomía

Este tipo de cirugía se realiza en tumores localizados en la parte caudal del tronco sobre el hueso coxal (Ladlow, 2013; Dobson y Demetriou, 2014). Los tipos de hemipelvectomía que se pueden usar son: hemipelvectomía total, hemipelvectomía parcial de medial a caudal, hemipelvectomía parcial de medial a craneal, hemipelvectomía parcial caudal

2.6.1.1.6.- Extirpación de la pared corporal

En ocasiones los tumores aparecen en la pared del cuerpo lo cual implica la extirpación de la pared abdominal, torácica o la combinación de ambas (Figura 15

A-B) (Phelps *et al.*, 2011); la extirpación de la pared torácica incluye la extracción hasta de 8 costillas y de ser necesario, al extraer las costillas caudales se debe posicionar el diafragma hacia craneal, el cual requiere ser fijado a la costilla más caudal intacta, ya que de no realizarse este anclaje puede traducirse en mala ventilación/perfusión, aumentando el riesgo de desarrollar neumonía (Phelps *et al.*, 2011; Dobson y Demetriou, 2014).

Si la herida es demasiado grande esta se puede reconstruir con tejidos autógenos (del cuerpo del individuo afectado), materiales sintéticos de polipropileno o incluso en ocasiones la combinación de ambos (Figura 15-C) (Dobson y Demetriou, 2014). Debido a la naturaleza infiltrativa de los tumores, colgajos o masas musculares que pueden emplearse para cerrar el defecto en ocasiones deben ser retiradas quirúrgicamente, por lo cual es imposible cerrar la herida sin la ayuda de materiales sintéticos (Ladlow, 2013; Dobson y Demetriou, 2014).

2.6.1.1.7.- Amputación

Los tumores localizados en extremidades son tratados con amputación; lo recomendable es realizar amputación completa, que en el caso de miembro anterior incluye la extirpación de la escapula y en miembro posterior la desarticulación de la articulación coxofemoral; en ocasiones los tumores localizados en las extremidades pueden llegar a requerir una escisión de la pared del cuerpo junto con amputación, en casos donde el mismo se localizara cerca del trocánter mayor del fémur está indicada la acetabulectomía en bloque (Dobson y Demetriou, 2014).

2.7.- Radioterapia Externa

La radiación ionizante es una modalidad de tratamiento que genera la muerte celular a causa del depósito discreto de energía cerca o directamente en el DNA, lo cual conduce a muerte celular principalmente en aquellas células con rápida tasa de crecimiento y división (Bowl, 2015); el objetivo de este método es eliminar la capacidad reproductiva del tumor sin generar daños excesivos sobre las células normales (Eckstein *et al.*, 2009; Bowl, 2015).

La radioterapia (RT) es una terapia local no disponible en Colombia (Bowl, 2015) y salvo, en los casos donde los tumores se localicen en extremidades cuyo tratamiento con amputación probablemente genere márgenes quirúrgicos limpios, la radioterapia con electrones, fotones o ambos, braquiterapia y radioterapia estereotáxica deben considerarse como un complemento al tratamiento quirúrgico (Nolan *et al.*, 2013; Skorupski, 2016). Son múltiples las dosis de radioterapia utilizadas, las dosis totales oscilan entre 48 y 63 Gy (Gray), las cuales son administradas en 16 o 21 fracciones de 3,0 a 4,0 Gy (Cronin *et al.*, 1998; Bregazzi *et al.*, 2001; Cohen *et al.*, 2001; Eckstein *et al.*, 2009; Mayer *et al.*, 2009; Skorupski, 2016).

La radioterapia es mucho más efectiva si se combina con cirugía, pero posee poco valor terapéutico en tumores voluminosos y cuando se usa como único tratamiento en el contexto paliativo, dado a que solo logra bajas tasas de control; se debe tener en cuenta que el tratamiento con radioterapia debe planificarse previamente a la cirugía, puesto que todo el campo quirúrgico debe considerarse contaminado, así

como, los lugares de entrada y salida de drenajes; que deben incluirse dentro del campo de radiación (Morris y Dobson, 2001).

La combinación de radioterapia con escisión quirúrgica con o sin quimioterapia ha sido evaluada por varios autores; los cuales han llegado a conclusiones similares: la supervivencia global varía entre 520 a 1290 días, la tasa de metástasis de 12 a 21%, tasa de recurrencia local de 41 a 45% y el Intervalo libre en enfermedad varía entre 398 a 810 días (Cronin *et al.*, 1998; Cohen *et al.*, 2001; Kobayashi *et al.*, 2002; Eckstein *et al.*, 2009; Mayer *et al.*, 2009; Martano *et al.*, 2011). Actualmente, se sigue debatiendo sobre la administración de radioterapia pre o post-quirúrgica para los tumores (Séguin, 2002; Bowlt, 2015); la mayoría de las publicaciones, afirman que no hay mayor diferencia en el resultado del paciente dependiendo del momento de la radiación.

2.7.1.- Radioterapia pre-quirúrgica

Consiste en el suministro planificado de radiación antes de la cirugía, con la finalidad de controlar mejor el tumor localmente; típicamente, la cirugía se realiza 3 a 4 semanas después de finalizada la radioterapia (Dobson y Demetriou, 2014). La radioterapia pre-quirúrgica puede realizarse en una área más pequeña, dado a que la escisión quirúrgica aún no ha incrementado el área considera contaminada, que debe incluirse en el campo de radiación (Bowlt, 2015); por otro lado este tipo de radiación tiene más afinidad por las células neoplásicas, debido a que son menos resistentes y aun su irrigación sanguínea no ha sido interrumpida por la cirugía, lo cual puede llegar a reducir el tamaño tumoral facilitando así la escisión quirúrgica (Séguin, 2002; Ladlow, 2013)

2.7.2 Radioterapia post-quirúrgica

Consiste en el suministro planificado de radiación después de la cirugía, idealmente la radioterapia inicia 10 a 15 días luego de la cirugía, aunque puede administrarse a las 24 horas postquirúrgicas (Séguin, 2002; Dobson y Demetriou, 2014). Este tipo de RT es más efectiva contra la enfermedad microscópica y se caracteriza por que no demora la cirugía definitiva; sin embargo, la cirugía puede dañar el suministro sanguíneo de las células sobre todo las localizadas a la periferia, lo cual hace que éstas sean más radio resistentes (Ladlow, 2013; Bowlt, 2015).

Se ha identificado que la principal desventaja de este tipo de radioterapia es el riesgo de desarrollar dehiscencia de sutura, lo cual genera preocupación, en torno a la cirugía amplia o radical; si se produce esta complicación la radioterapia debe posponerse hasta que la herida haya cicatrizado correctamente (Bowlt, 2015); desafortunadamente el retraso de la radioterapia más allá de 14 días después de la cirugía se ha traducido en un Intervalo libre en enfermedad y tiempo de supervivencia relativamente corto (Cohen *et al.*, 2001).

La RT post-quirúrgica aumenta el Intervalo libre en enfermedad en comparación con la cirugía sola: después de la resección completa hasta 1110 días y 600 días luego de la resección incompleta (Eckstein *et al.*, 2009).

Por otro se determinó que el estado de los márgenes quirúrgicos (limpios y contaminados) no fueron un factor pronóstico para la recidiva local (41%) y el tiempo de supervivencia, estos datos son contradictorios a lo afirmado por Cronin y colaboradores (1998), quienes determinaron que márgenes comprometidos se

traducían en tasas de supervivencia y Intervalo libre en enfermedad menores. Tanto la radioterapia pre-quirúrgica como la post-quirúrgica disminuyen las tasas de recurrencia y pueden llegar a prolongar el Intervalo libre en enfermedad (Hartmann *et al.*, 2015).

2.8.-Radioterapia Estereotáctica (Srt) Y Estereotáctica Corporal (Sbrt)

La radioterapia estereotáctica, en una técnica de irradiación precisa que usa altas dosis de radiación ionizante en tumores, empleando haces finos, lo que ayuda a que estructuras adyacentes sanas reciban la menor cantidad de radiación posible, implementando pocas sesiones de tratamiento (Kobayashi *et al.*, 2002; Benedict *et al.*, 2010). En este tipo de radioterapia el tratamiento es preciso, ya que garantiza que la dosis prescrita se suministre y se usa principalmente en tumores de gran tamaño y bien circunscritos (Benedict *et al.*, 2010; Nolan *et al.*, 2013). La Radioterapia estereotáctica es similar a la radioterapia paliativa que es hipofraccionada y permite el uso de dosis altas por fracción; no obstante, difiere en la forma como se administra; las dosis totales de radiación son más bajas que las empleadas en protocolos convencionales con intenciones curativas (a menudo exceden los 50 Gy) (Nolan *et al.*, 2013). Mientras que la radioterapia hipofraccionada convencional paliativa se administra una vez por semana, permitiendo la cicatrización del área irradiada. La Radioterapia estereotáctica permite una administración más frecuente con fracciones de radiación utilizadas diariamente o cada 48 horas (Kobayashi *et al.*, 2002; Nolan *et al.*, 2013).

Estas diferencias, en torno a las dosis e intervalo de administración, se traducen en mayores probabilidades para controlar los tumores cuando se utiliza SRT, por

ejemplo, dosis de 30 Gy administrados diariamente a razón de 10 Gy, son más eficaces que 30 Gy administrados cada semana a razón de 10 Gy (Nolan *et al.*, 2013). Los protocolos de Radioterapia estereotáctica caracterizan por limitar la repoblación tumoral o crecimiento del tumor en comparación con la radioterapia hipofraccionada (Benedict *et al.*, 2010; Nolan *et al.*, 2013); por otro lado, algunos científicos especulan que aparte de producirse daño directo del DNA, las dosis altas de radioterapia producen muerte celular, mediante la activación de casposas que conducen a apoptosis; en roedores de laboratorio la Radioterapia estereotáctica indujo apoptosis endotelial vascular que condujo a la muerte tumoral por cambios indirectos del microambiente, los cuales, alteran la capacidad de las células neoplásicas para reparar el daño producido en el DNA (García *et al.*, 2004).

Otro tipo de radioterapia es la Radioterapia estereotáctica corporal, la cual administra la dosis recomendada de radiación en tumores localizados en cualquier parte del cuerpo; esta a su vez, utiliza como ayuda la Tomografía axial computarizada en tiempo real, que permite la visualización del tumor-objetivo antes y durante la administración de la radiación (Nolan *et al.*, 2013). Se han realizado múltiples estudios en humanos en torno al uso de Radioterapia estereotáctica corporal, Roh y colaboradores (2009) reportaron una tasa de respuesta de 88% tras la implementación de Radioterapia estereotáctica corporal como tratamiento frente a tumores de cabeza y cuello, al mismo tiempo, Dhakal y colaboradores (2012) obtuvieron resultados favorables con pocos efectos adversos al orientar la radioterapia a metástasis pulmonar producida por sarcomas de tejidos blandos.

En general los autores llegaron a la conclusión que la Radioterapia estereotáctica corporal puede llegar a ser una opción terapéutica válida en el contexto adyuvante o antes de realizar la cirugía definitiva de tumores de gran tamaño que pueden llegar a ser irresecables, pero dadas las características retrospectivas del estudio puede ser necesario realizar investigaciones posteriores para corroborar la utilidad de este tipo de radioterapia frente al abordaje terapéutico contra los sarcomas (Nolan *et al.*, 2013).

2.9.- Quimioterapia

Utiliza ciertos agentes quimioterapéuticos, los cuales destruyen predominantemente las células de rápida división celular en los tejidos (Nelson y Couto, 2010); esta opción terapéutica no debe considerarse para el tratamiento definitivo frente a tumores, pero puede utilizarse en el contexto paliativo, evitando el desarrollo de metástasis; estudios realizados en Norteamérica donde se incorpora la cirugía con quimioterapia ha arrojado buenos resultados en términos de control tumoral local y prolongación de la expectativa de vida (Séguin, 2002; Hauck, 2003).

La quimioterapia pre-quirúrgica puede reducir el tamaño del tumor facilitando de esta manera su resección (Hauck, 2003; Dobson y Demetriou, 2014). La mayoría de publicaciones científicas indican el uso de quimioterapia en conjunto con cirugía y radiación, lo cual hace difícil evaluar su papel individual en el abordaje terapéutico y la prolongación de la expectativa de vida (Skorupski, 2016). Se ha demostrado que varios agentes quimioterapéuticos tienen actividad contra tumores, entre ellos se listan la doxorubicina, carboplatino, ciclofosfamida, ifosfamida y vincristina (Hauck, 2003; Martano *et al.*, 2011; Hill *et al.*, 2014; Bowlt, 2015).

2.9.1 Asociación de doxorubicina y etopósido

La doxorubicina es una antraciclina citotóxica utilizada en medicina humana y veterinaria para diversos tipos de cáncer (Hill *et al.*, 2014); ésta tiene la capacidad de intervenir en múltiples procesos celulares como: la inhibición de la topoisomerasa II (Tewey *et al.*, 1984) que posiblemente es el sitio diana de la doxorubicina (Zunino y Capranico, 1990), alquilación del DNA (Taatjes *et al.*, 1996), generación de radicales libres que producen daño en las proteínas celulares y en el DNA (Skladanowski y Kanopa, 1994), inhibición de ARN polimerasas y la alteración de la homeostasis del calcio (Oakes *et al.*, 1990). La doxorubicina ha sido considerada como el agente más activo para tratar gatos con FISS (Rassnick *et al.*, 2006).

El etopósido es un medicamento quimioterapéutico semi-sintético que es utilizado ampliamente en medicina humana (Pommier *et al.*, 2011) pero no tanto en medicina veterinaria (Hill *et al.*, 2014); éste al igual que la doxorubicina es un inhibidor puro de la topoisomerasa II, particularmente activo contra tumores de rápido crecimiento (Pommier *et al.*, 2011); se postula que las antraciclinas son más citotóxicas que el etopósido debido a la formación de complejos de escisión y mayores rupturas en la doble hebra de DNA (Burden y Osheroff, 1998; Pommier y Goldwassers, 2010; Pommier *et al.*, 2011). Los estudios en medicina humana sugieren que el etopósido puede usarse en conjunto con doxorubicina para mejorar el resultado clínico frente al cáncer de pulmón y sarcomas (Zhong *et al.*, 2012; Bakalos *et al.*, 2013).

Un hallazgo importante de este estudio se enfoca que las antraciclinas reducen la cantidad de topoisomerasa II disponible para la actividad del etopósido, lo cual evita la toxicidad sinérgica cuando se usan los dos fármacos en conjunto (Harker *et al.*,

1995; Son *et al.*, 1998; Pommier *et al.*, 2011). Aunque el uso concomitante de doxorubicina y etopósido no es frecuente en el contexto clínico, los resultados de este estudio sugieren que quizás el etopósido tiene eficacia contra los tumores e incluso en combinación, tienen efectos inhibidores de crecimiento y apoptóticos importantes frente a estas líneas celulares; pero se requiere de ensayos fase I para comprobar su utilidad en este tipo de neoplasias (Hill *et al.*, 2014).

2.9.2.- Asociación de doxorubicina y ciclofosfamida

La ciclofosfamida pertenece a los medicamentos alquilantes dentro del grupo de las oxazoforinas (Barber *et al.*, 2000), esta induce reticulación de las cadenas de DNA, así como la ruptura de los enlaces (Barber *et al.*, 2000). El uso concomitante de doxorubicina y ciclofosfamida se ha traducido en una mayor actividad frente a diversos tumores en comparación con su uso individual en medicina humana (Corbett *et al.*, 1975; Jones *et al.*, 1975).

En general se debe seguir estudiando el papel de la doxorubicina y ciclofosfamida con la finalidad de determinar el verdadero impacto de estos quimioterapéuticos en el abordaje terapéutico frente a los tumores (Barber *et al.*, 2000)

2.9.3.- Lomustina

Es un agente alquilante oral en la subclase de la nitrosourea (Saba *et al.*, 2012), que en perros ha sido usado para tratar tumores de células de Mast (Rassnick *et al.*, 1999) y linfomas (Moore *et al.*, 1999; Rassnick *et al.*, 2007). Las toxicidades reportadas en perros incluyen hepatotoxicidad (Kristal *et al.*, 2004; Heading *et al.*, 2011), leucopenia y rara vez nefrotoxicidad (Rassnick *et al.*, 1999).

Es probable que múltiples factores como características propias de los pacientes, número de dosis y concentración de la dosis contribuyan a la aceptación del fármaco (Saba *et al.*, 2012).

2.9.4.- Carboplatino

Es un compuesto de platino de segunda generación que resulta útil en el tratamiento de tumores; desafortunadamente no se han realizado estudios controlados frente a su utilidad en estas neoplasias (Rassnick *et al.*, 2006). En un estudio se evidenció una respuesta parcial en torno a la reducción del tamaño tumoral de más del 50% (Hauck *et al.*, 2003). El carboplatino también ha sido usado como tratamiento adyuvante luego de la cirugía y radioterapia; sin se evidenció que la única variable predictiva del tiempo de desarrollo de recurrencia local fue la complejidad de la escisión quirúrgica. Estos hallazgos son consistentes con lo reportado por otros autores en relación con el riesgo de recurrencia local luego de la escisión quirúrgica incompleta (Lester *et al.*, 1996; Cronin *et al.*, 1998; Kobayashi *et al.*, 2002; Scherk *et al.*, 2013).

2.9.5.- Ifosfamida

Es un agente alquilante desarrollado como un isómero de la ciclofosfamida que posee efectos tóxicos distintos entre sí (Furlanut y Franceschi, 2003), es usado en medicina humana para el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos, nueroblastomas y tumores de células germinales (Carli *et al.*, 2003),los resultados de este estudio indican que la ifosfamida es útil para la enfermedad microscópica y puede ser empleada como tratamiento adyuvante frente a metástasis y tumores localizados lo cual minimizaba el riesgo de nefrotoxicosis.

La ifosfamida puede llegar a inducir daños en cualquier parte de la nefrona, no obstante, el túbulo contorneado proximal suele ser el más susceptible, lo cual se traduce en mayor excreción de proteínas, bicarbonato y fósforo (McCune *et al.*, 2004). En general la ifosfamida debe considerarse para el tratamiento frente a tumores irreseccables o recurrentes y en casos de metástasis, pero se requiere realizar más investigaciones evaluando la utilidad de la ifosfamida como terapia adyuvante en pacientes tratados con escisión quirúrgica con o sin RT (Rassnick *et al.*, 2006).

2.10.- Electroquimioterapia (Ect)

Es un tratamiento local que involucra agentes quimioterapéuticos con pulsos eléctricos permeabilizantes cuadrados (100 μ s (microsegundos)), bifásicos y de alta tensión (>1000 V/cm), aumentando la captación de moléculas con propiedades antitumorales (Figura 17); esta técnica no está disponible en Colombia, pero está siendo utilizada en Europa en diversos tumores (Spugnini *et al.*, 2008). Esta nueva técnica contra el cáncer ha tomado importancia en los últimos 15 años (Spugnini *et al.*, 2007) y se caracteriza por aumentar la acción de quimioterapéuticos lipofóbicos, lo cual se traduce en una disminución considerable de la dosis total del medicamento y por consiguiente pocos efectos secundarios (Spugnini, 2016).

Esta técnica es una nueva opción terapéutica que se puede implementar, logrando buenos resultados, evitar los costos elevados de los tratamientos convencionales frente a tumores (Spugnini *et al.*, 2008). Se debe considerar que la ECT puede implementarse en tumores que no responden a la radiación, generando menores daños en los tejidos adyacentes sanos (Impellizeri *et al.*, 2016).

2.10.1.- Electroporación

La administración de campos eléctricos cortos e intensos conducen a la creación de vías acuosas (electropóros) en la membrana celular permitiendo que esta sea permeable, este proceso es conocido como electroporación (Impellizeri *et al.*, 2016; Spugnini, 2016). Al generarse una alteración directa de la membrana celular se va a facilitar el paso de agua, iones y moléculas libremente, que en condiciones normales no podrían pasar desde el interior hasta el exterior y viceversa (Dotsinky *et al.*, 2012). La electroporación genera unos poros hidrófilos debido al reordenamiento de moléculas lipídicas que poseen colas hidrófilas incrustadas dentro de la membrana celular (Mir *et al.*, 1991; Mir *et al.*, 1999; Mir *et al.*, 2001). Estos resultan ser los responsables directos del paso de moléculas a través de la membrana celular (Impellizeri *et al.*, 2016). Una característica importante de la electroporación es que ésta potencia la citotoxicidad *in vitro* de moléculas anticancerígenas (Pron *et al.*, 1993; Tounekti *et al.*, 1993).

Se debe tener en cuenta que la electroporación se logra una vez la tensión aplicada sea mayor, a la tensión de umbral de la célula, la cual oscila entre 0,2 y 1 voltios (V) (Impellizeri *et al.*, 2016); se debe considerar que los impulsos de onda cuadrada tienen la ventaja de controlar tanto la longitud como la amplitud del pulso; los parámetros optimizados para la electroporación consisten en 8 ondas cuadradas con una duración de 100 μ s a una frecuencia de 1 Hertz (Hz) (Pucihar *et al.*, 2002; Mir *et al.*, 2006). Esta técnica hace que la membrana celular se vuelva “electroporosa” y luego de determinado momento vuelva a su estado natural (Impellizeri *et al.*, 2016). En general el tiempo de resellado depende de los

parámetros eléctricos empleados; por ejemplo, el resellado de membrana en el musculo de ratones in vivo se produjo dentro de los 9 minutos posteriores a la aplicación del pulso eléctrico (Mir *et al.*, 1999; Mir *et al.*, 2001).

2.10.2.- Tipos de electrodos

Generalmente, los impulsos eléctricos suelen administrarse empleando electrodos de placa o de aguja (Impellizeri *et al.*, 2016). Los electrodos de aguja poseen una ventaja y es la penetración directa en el área a tratar, disminuyendo la exposición a estructuras anexas sanas, por otro lado, los electrodos de placa son utilizados generalmente en el abordaje terapéutico de lesiones cutáneas y se caracterizan por no ser invasivos (Soden *et al.*, 2004; Miklavcic *et al.*, 2012).

2.10.3.- Fármacos lipofóbicos usados en Electro Quimioterapia

Las moléculas ideales para ser usadas en la Electro Quimioterapia son aquellas que poseen una alta toxicidad intrínseca, lipofóbicas, no permeables o poco permeables (Mir y Orłowski, 2000). Actualmente los candidatos más efectivos son el cisplatino y la bleomicina (Impellizeri *et al.*, 2016; Skorupski, 2016).

2.10.4.- Bleomicina

Es el agente más estudiado en torno a la Electro Quimioterapia (Mir *et al.*, 2006; Spugnini *et al.*, 2008), este fármaco puede entrar en la membrana celular exclusivamente a través de receptores debido a su naturaleza lipofóbica, su tamaño y sus propiedades físico-químicas, lo cual se traduce en una absorción lenta y limitada cuantitativamente en condiciones normales (Pron *et al.*, 1993). Su mecanismo de entrada se ve afectado por el número de proteínas implicadas y por

la velocidad a la que estas pueden retirarse de la membrana celular (Impellizeri *et al.*, 2016), una vez formado el complejo bleomicina-proteína este es transportado al citosol mediante vesículas endocitóticas, sin embargo, el mecanismo de liberación es poco conocido (Pron *et al.*, 1993).

En el contexto de la Electro Quimioterapia, la citotoxicidad de la bleomicina puede incrementarse hasta 700 veces mediante electroporación (Tounekti *et al.*, 1993; Mir *et al.*, 1999; Mir, 2001). La Electro Quimioterapia con bleomicina y cirugía resulta en un intervalo libre de enfermedad de 12 meses si se administra intraquirúrgico y 19 meses si se aplica post-quirúrgico, en comparación con el DFI de 4 meses si se implementa sola la cirugía (Spugnini *et al.*, 2007; Bowl, 2015).

2.10.5.- Cisplatino

Este quimioterapéutico provoca reticulación del DNA lo que conduce a apoptosis, sin embargo, el cisplatino es poco permeable y sus mecanismos de internalización al igual que la bleomicina son poco conocidos (Impellizeri *et al.*, 2016). In vitro, la electroporación puede aumentar la toxicidad del cisplatino hasta 8 veces (Mir *et al.*, 2003). Lo cual resulta en una mayor captación de cisplatino. Aunque el aumento de la toxicidad de cisplatino es relativamente bajo en comparación con la bleomicina, se debe destacar el hecho de que el cisplatino es activo contra varios tumores, mientras que la bleomicina sin electroporación es considerado un fármaco ineficiente (Mir *et al.*, 2003; Moller *et al.*, 2009).

2.11.- Inhibidores de Tirosina Quinasa

La alteración del Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas puede desempeñar un papel importante en torno a la viabilidad y el crecimiento celular de sarcomas (Bowlit, 2015). El Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas se caracteriza por estimular la motilidad y crecimiento de las células del tejido conectivo, incluyendo células endoteliales capilares, fibroblastos y células del músculo liso, regulando la angiogénesis y promoviendo la migración celular (Roussidis *et al.*, 2007).

2.11.1 Mesilato de masitinib

Es un inhibidor de la tirosina quinasa que es altamente selectivo para Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas bloqueando eficazmente su ruta de señalización (Martano *et al.*, 2011), dirigiéndose a cinasas clave selectas, incluyendo c-kit, receptor de crecimiento de fibroblastos y la ruta de adhesión cinasa focal (Dubreuil *et al.*, 2009; Ogilvie *et al.*, 2011); el mesilato muestra una actividad *in vitro* contra líneas celulares de sarcomas primarios y metastásicos (Lawrence *et al.*, 2012). En medicina humana, el masitinib ha sido usado en gran variedad de cánceres (Lawrence *et al.*, 2011), entre ellos, se encuentran carcinoma pancreático avanzado, mastocitosis cutánea y sistémica, tumor estromal entre otros (Soria *et al.*, 2009; Mitri *et al.*, 2010). Estudios preclínicos y clínicos realizados en humanos sugieren que la RT en combinación con un inhibidor de tirosina quinasa pueden aumentar la sensibilidad de las células tumorales a la radiación (Harari y Huang, 2006; Carapancea *et al.*, 2007; Karar y Maity, 2009; Kruser *et al.*, 2010; Hoang *et al.*, 2012).

Recientemente se demostró que el masitinib posee actividad antitumoral frente a células de sarcomas que expresan Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, inhibiendo el crecimiento celular produciendo apoptosis dependiente de la dosis, igualmente inhibió la fosforilación de Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas inducida por Factor de crecimiento derivado de plaquetas (Lawrence *et al.*, 2012).

Igualmente se identificó que el tratamiento con radioterapia sola y en combinación con masitinib generó como resultado una reducción dosis-dependiente en torno a la supervivencia clonogénica de las líneas celulares de sarcomas y la respuesta de radiación no se mejoró significativamente con el tratamiento combinado de radioterapia y masitinib en condiciones normales de crecimiento (Turek *et al.*, 2014).

Otro estudio realizado por Lawrence y colaboradores (2011) demostró que empleando dosis de masitinib de 0,86 μM y dosis superiores (8.0-9.0 μM) se induce inhibición significativa del crecimiento de líneas celulares de sarcomas, lo cual demuestra que el masitinib inhibe la proliferación celular y que a mayor dosis mayor inhibición de la proliferación celular.

La capacidad de interrumpir la señalización de Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas puede hacer de los inhibidores de tirosina quinasa una terapia potencial al utilizarse solos o en conjunto con radioterapia y cirugía. Sin embargo, se requieren investigaciones exhaustivas evaluando su utilidad frente a Sarcomas (Martano *et al.*, 2011).

2.11.2.- Toceranib

También conocido como Palladia®, es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa que se puede administrar con o sin alimentos sin generar impacto directo en las concentraciones plasmáticas del medicamento y posee buena biodisponibilidad oral (London *et al.*, 2003). En este estudio se encontró que posiblemente el Toceranib tiene altos efectos tóxicos a nivel hepático, igualmente al culminar la investigación se demostró que la administración diaria de toceranib es bien tolerada pero no parece ser eficiente en el tratamiento de tumores irresecables.

No obstante, debido a los escasos reportes frente a la utilidad del toceranib en los sarcomas, cuyos resultados han sido poco concluyentes; no se ha esclarecido en la actualidad el impacto directo de este inhibidor selectivo de la tirosina quinasa, requiriendo de estudios fase I y II para intentar escarificar su utilidad en este tipo de neoplasias (Holtermann *et al.*, 2016).

2.12.- Inmunoterapia

La inmunoterapia en forma de IL-2 administrada usando el virus de viruela canario (ALVAC) recombinante o en forma de DNA magnético ha sido estudiado en pocos casos de sarcomas (Skorupski, 2016).

Se conoce que los vectores virales expresan genes que codifican citoquinas estimuladoras del sistema inmune, por lo cual han sido empleadas en pacientes con cáncer, con el propósito de reclutar mecanismos inmunes específicos del tumor a nivel sistémico o a nivel local (Ruby *et al.*, 1992; Capo *et al.*, 2000; Jourdier *et al.*, 2003). La actividad antitumoral se ve determinada por la expresión de IL-2 al

estimular células NK, linfocitos TCD4, TCD8 y la producción de INF γ (Tartour *et al.*, 2000; Tartaglia *et al.*, 2001; Hofbauer *et al.*, 2008; Yao *et al.*, 2011; Jas *et al.*, 2015); también se ha determinado, que la terapia local con IL-2 es activa frente a varios tipos tumorales (tumor de células de mast, melanoma, fibrosarcomas) que afectan a varias especies (humanos, perros, gatos, bovinos) (Den *et al.*, 2008; Jas *et al.*, 2015). Al culminar el estudio se identificó que en general el tratamiento fue bien tolerado y en ocasiones se observó cierto grado de inflamación local; identificando que la tasa de recidiva local fue mayor en los animales control en comparación con los pacientes tratados con cirugía, RT y terapia inmunomoduladora (61% y 39% y 28% respectivamente).

En medicina humana se ha demostrado que la RT y la IL-2 actúan sinérgicamente, y se sabe que la radioterapia aumenta los niveles locales de IL-2 (Indaram *et al.*, 2000). En general la frecuencia y el tiempo del tratamiento varía en los estudios realizados, pero coinciden entre sí en la vía de administración, ya sea en el lecho tumoral o peri-tumoral, intentando generar una respuesta inmune contra las células cancerígenas (Skorupski, 2016). Un estudio realizado por Jourdier y Colaboradores (2015) demostraron que los gatos tratados con la recombinación del ALVAC resultaron menos predispuestos a desarrollar recurrencia tumoral luego de la cirugía y braquiterapia con iridio que aquellos que no fueron tratados (28% versus 61%).

Los anteriores resultados, son consistentes con lo reportado por Jas y colaboradores (2015) quienes evaluaron la eficacia y la seguridad de la terapia con ALVAC expresando IL-2 felina, administrada en 71 gatos como tratamiento de fibrosarcomas en complemento con braquiterapia con iridio y cirugía, en general

este estudio concluyó que el tratamiento fue bien tolerado y se desarrollaron pocas reacciones adversas como alopecia y malestar general.

Estos análisis en torno al uso de IL-2 en FISS junto con RT y cirugía demuestran que son eficaces y seguros; sin embargo, no se espera que solamente la administración de IL-2 sea suficiente para tratar los tumores localmente invasivos y agresivos, su eficacia como tratamiento complementario requiere más investigaciones (Jas *et al.*, 2015).

En general, varios autores recomiendan realizar más investigaciones evaluando la utilidad de la administración local de IL-2 junto con RT externa o braquiterapia en casos de sarcomas con márgenes histopatológicamente limpios o contaminados, lo que difiere entre sí en cuanto al pronóstico (bueno-malo respectivamente) (Bowl, 2015; Skorupski, 2016), y se ha sugerido que la inmunoterapia puede ser una opción terapéutica adicional frente al tratamiento de fibrosarcomas en gatos (Jourdiere *et al.*, 2003).

2.13.- Medidas de Prevención y Reducción de Riesgo

En general los sarcomas que surgen en el lugar de inyección representan un desafío para los médicos veterinarios considerando que son iatrogénicos, difíciles de tratar y potencialmente prevenibles (Hauck, 2003). El grupo VAFSTF elaboró una serie de directrices en torno a la administración de medicamentos inyectables asociados inicialmente con la aparición de sarcomas (Martano *et al.*, 2011); razón por la cual las recomendaciones dadas están encaminadas en la estandarización de los

protocolos de vacunación que pretenden ayudar a los veterinarios a correlacionar la administración de una vacuna con el desarrollo de neoplasias (Hauck, 2003).

La vacuna debe administrarse en una región que permita resecar fácilmente el tejido en el caso de desarrollar neoplasias (extremidades lo más distal posible, la subcutis de la pared abdominal alejada del tórax y la columna vertebral, en la cola, con la finalidad de emplear únicamente amputación sin terapia de radiación). (Bowlt, 2015) (Skorupski, 2016) (Hartmann *et al.*, 2015) (Ladlow, 2013) Evitar la vacunación excesiva. (Skorupski, 2016)

Evitar la administración de más de una vacuna por sitio de inyección. (Bowlt, 2015) Los veterinarios deben procurar utilizar menos vacunas que generen reacciones inflamatorias por sus adyuvantes, empleando en su lugar vacunas no adyuvadas. (Skorupski, 2016) (Hartmann *et al.*, 2015)

Se debe evitar la administración de sustancias irritantes como los glucocorticoides y antibióticos de acción prolongada, con la finalidad de disminuir la reacción inflamatoria en los lugares de inyección. (Hartmann *et al.*, 2015) (Kass *et al.*, 2003)

Se debe evitar administrar vacunas frías, ya que esto se asocia con mayor riesgo de desarrollar sarcomas; se recomienda administrar las vacunas a temperatura ambiente, retirándolas del refrigerador 15 minutos antes de administrarlas; no exceder los 15 minutos para evitar la reducción de la eficacia vacunal. Asociación mundial de veterinarios de pequeños animales recomienda usar tórax o abdomen lateral, cambiando el sitio cada vez que se administre una vacuna (Day *et al.*, 2010)

y el AAFP menciona administrar las vacunas en los miembros posteriores (Richards *et al.*, 2006).

Liptak y colaboradores (2001) junto con Bowlt (2015) recomiendan usar vacunas no adyuvadas, aumentar el intervalo entre vacunaciones y disminuir el uso de vacunas polivalentes.

Estudios recientes demuestran que todas las vacunas tienen cierto riesgo de desarrollar sarcomas (Scherk *et al.*, 2013); sin embargo, actualmente no existe información suficiente para formular recomendaciones definitivas para implementar el uso específico de vacunas para disminuir el riesgo de sarcomas (AAFP, 2013).

III. CONCLUSIONES.

En la comprobación diaria del colgajo se valoraba color, temperatura local y corporal, evolución del edema y sutura de la piel.

Color: pigmentación adecuada de la piel transplantada

Temperatura local: la zona transferida aparece caliente a la palpación, no apreciándose desviaciones de la normalidad con respecto a la temperatura general.

Todos los animales presentaron edema postoperatorio en la zona del carpo a la que se le transfirió el colgajo, que fue en regresión paulatina a partir del quinto día.

La cicatrización del colgajo se produce sin incidencias. Se retiran los puntos al decimoquinto día, observando igualmente crecimiento de pelo, a partir de ese día.

La sutura efectuada en la zona del cuello evoluciono normalmente en todos los animales retirándoles los puntos en los intervalos habituales.

Controles arteriograficos realizados a las cinco semanas y media confirman la permeabilidad de las anastomosis.

De acuerdo con las observaciones de Strauch, B, los colgajos que se reemplazan o transfieren sin anastomosis de sus vasos, se vuelven gangrenosos progresando a una completa necrosis.; Myers asegura que la cantidad superviviente de piel depende exclusivamente del aporte sanguíneo del colgajo ideal:

Tamaño adecuado

Sitio donante mínima morbilidad

Pedículo vascular consistente

Suficiente diámetro vascular

Longitud del pedículo suficiente para una fácil anastomosis

Estando de acuerdo con las afirmaciones de este autor, aportamos otra serie de factores referidos a una técnica quirúrgica y de cura puesta en práctica consideramos va a depender en un alto grado el éxito o el fracaso en la implantación de la zona transferida.

En primer lugar, consideramos de primordial importancia la aplicación de una buena analgesia en la anestesia. El barbitúrico utilizado es de acción ultracorta, no produce analgesia. Su uso produce una depresión cardiorrespiratoria junto con una vasoconstricción periférica. El hecho de utilizar un analgésico disminuye notablemente la dosis del barbitúrico utilizado, así como sus efectos negativos al reducir las dosis de mantenimiento.

El hecho de una lentificación en la circulación, junto con las pérdidas híbridas sufridas por el animal en el ayuno anterior a la intervención y durante la misma por la propia ventilación, hace del uso de la rehidratación un factor básico en la compensación de estas pérdidas. Con igual criterio, creemos importante administrar activadores de la circulación periférica. Estas causas de lentificación circulatoria favorecen la formación de coágulos sanguíneos que pueden llegar a obstruir tanto el riego arterial como el retorno venoso por la formación de trombos.

La presencia de edema apreciada en los animales y su regresión posterior coinciden con las observaciones de Krizek y Acland. Este último incluye, además, la existencia de un retraimiento drástico de la piel en los colgajos supervivientes tras un intenso edema, factor que nosotros hemos encontrado.

Se evaluó el riego vascular de los colgajos mediante un corte con el bisturí en la porción distal del mismo.

Nuestras observaciones coinciden con las de Climo que comenta la importancia de la hemorragia dérmica en el borde de sección de un colgajo. En general, el riego sanguíneo queda asegurado cuando de los bordes de sección rezuma sangre bien oxigenada. La ausencia de esta hemorragia o la presencia de hemorragia oscura indican una presión de perfusión deficiente.

Hemos evitado en la transposición del colgajo, el uso de electrocauterio, según las indicaciones de Miller, que afirma que su uso más cerca de un milímetro de vaso principal puede provocar trombosis por contricción de vaso principal.

Consideramos pues, que todas esas circunstancias hacen de la transposición de colgajos libres por anastomosis microquirúrgicas una técnica delicada, y que aparte de disponer de unos donantes apropiados e idóneos, factor delimitante, el éxito final dependerá de la suma de todos ellos.

IV. LITERATURA CITADA.

Almimira, J., Villafranca, M. (1998). Oncología cutánea. *Canis et felis*, vol. 32, pp. 10-46.

Bakalos, G .; Miligkos, M .; Doxani, C .; Mpoulimari, I .; Rodopoulou, P .; Zintzaras, E. (2013). Evaluación de la efectividad relativa y la tolerabilidad de los tratamientos en el cáncer de pulmón de células pequeñas: un metanálisis en red. *Cancer Epidemiol*, vol. 37, no. 5, pp. 675-682.

Benedict, S.H., Yenice, K.M., Followoll, D., Galvin, J.M., Hinson, W., Kavanagh, B et al. (2010). Radioterapia estereotáctica corporal: el informe del Grupo de Tareas AAPM 101, *Journal of Medical Physics*, vol. 37, no. 8, pp. 4078-4101.

Bowl, K. (2015). Inyección felina asociada a sarcomas. *En la práctica*, vol. 37, no. 1, pp. 2-11.

Bregazzi, V.S., Larue, S.M., McNiel, E., Macy, D.W., Dernell, W.S., Powers, B.E., y Withrow, S.J. (2001). Tratamiento con una combinación de doxorubicina, cirugía y radiación versus cirugía y radiación sola para gatos con sarcomas asociados a la vacuna: 25 casos (1995– 2000). *Revista de la Asociación Americana de Medicina Veterinaria*, vol. 218, no. 4, pp. 547550.

Burraco, P., Martano, M., Morello, E., Ratto, A. (2002). Vacunas de tipo fibrosarcoma en el sitio de una sutura profunda no absorbible en un gato. La revista veterinaria, vol. 163, no. 1, pp. 105-107.

Burden, D.A., Osheroff, N. (1998). Mecanismo de acción de la topoisomerasa eucariota II y fármacos dirigidos a la enzima. Biochimica et Biophysica Acta 1400, no. 1-3, pp. 139-154.

Capo, M.C., Tartaglia, J., Verdier, F., Kousilsky, P., Lindberg, A., Klein, M., y Moingeon, P. (2000). Los virus recombinantes como herramienta para la vacunación terapéutica contra los cánceres humanos. Letras de inmunología, vol. 74, no. 1, pp. 11-25.

Carapancea, M., Cosaceanu, D., Budiu, R., Kwlecinska, A., Tataranu, L., Ciubotaru, V.;... Dricu, A. (2007). La selección dual de IGF-1R y PDGFR inhibe la proliferación en células de gliomas de alto grado e induce la radiosensibilidad en células que expresan JNK-1. Revista de Neurooncología, vol. 85, no. 3, pp. 245-254.

Carminato, A., Vascellari, M., Marchioro, W., Melchiotti, E., Mutinelli, F. (2011). Microchip asociado a fibrosarcoma en un gato. Dermatología veterinaria, vol. 22, no. 6, pp. 565-569.

Cantatore, M., Ferrari, R., Boracchi, P., Gobbetti, M., Travetti, O., Giuliano, R. (2014). Factores que influyen en las complicaciones de la cicatrización de la herida después de la extirpación amplia de los sarcomas en el lugar de la inyección del tronco. *Cirugía veterinaria*, vol. 43, no. 7, pp. 783-790.

Carwardine, D., Friend, E., Toscano, E., Bowlt, K. (2014). Preferencias del propietario para el tratamiento de sarcomas en el sitio de inyección felina. *Diario de la práctica de pequeños animales*, vol. 55, no. 2, pp. 84-88.

Carli, M., Passone, E., Perilongo, G., Bisogno, G. (2003). Ifosfamida en tumores sólidos pediátricos. *Oncología*, vol. 65, no. 2, pp. 99-104.

Corbett, T.H., Griswold, D.P., Mayo, J.G., Laster, W., Schabel JR, F.M (1975). Quimioterapia de combinación ciclofosfamida y adriamicina de tumores murinos transplantables. *Investigación del cáncer*, vol. 35, no. 6, pp. 1568-1573.

Couto, S.S., Griffey, S.M., Duarte P.C., Madewell, B.R. (2002). Felinos asociados a la vacuna fibrosarcoma: distinciones morfológicas. *Patología veterinaria*, vol. 39, no. 1, pp. 33-41.

Cohen, M., Wright, J.C., Brawner W.R., Smith A.N., Henderson, R., Behrend, E.S. (2001). Uso de cirugía e irradiación con haz de electrones, con o sin quimioterapia, para el tratamiento de sarcomas asociados a vacunas en gatos: 78 casos (1996-

2000). Revista de la Asociación Americana de Medicina Veterinaria, vol. 219, no. 11, pp. 1582-1589.

Cronin, K., Page R. L., Spodnick, G., Dodge, R., Hardie, E.N., Price, G, S.; ... Thrall D, E. (1998). Radioterapia y cirugía para fibrosarcoma en 33 gatos. Radiología y ecografía veterinaria, vol. 39, no. 1, pp. 51-56.

Davidson, E.B., Gregory, C.R., Kass, P.H. (1997). Escisión quirúrgica de los fibrosarcomas de tejidos blandos en gatos. Cirugía veterinaria, vol. 26, no. 4, pp. 265-269.

Day, M.J., Schoon, H.A., Magnol, J.P., Saik, J., Devauchelle, P., Truyen, U.; ... Thibault, J.C (2007). Un estudio cinético de los cambios histopatológicos en el subcutáneo de gatos inyectados con vacunas de múltiples componentes no adyuvadas y adyuvadas. Vacuna, vol. 25, pp. 40734084.

Day, M.J., Horzinek, M.C., Schultz, R.D. (2010). Guía de WSAVA para la vacunación de perros y gatos. Diario de la Práctica de Pequeños Animales, vol. 51, pp. 338-356.

Daly, M. K., Saba, C. F., Crochik, S. S., Howerth, E. W., Kosarek, C. E., Cornell, K. K.; ... Northrup, N. C. (2008). Fibrosarcoma adyacente al sitio de microchip implantación en un gato. Revista de Medicina y Cirugía Felina, vol. 10, no. 2. pp. 202-205.

Departamento de Medio Ambiente, Alimentación y Asuntos Rurales (2001). El Comité de Productos Veterinarios (VPC) Grupo de trabajo sobre la vacuna felina y canina. Londres: Departamento de Medio Ambiente, Alimentación y Asuntos Rurales.

Dhakal, S., Corbin, K.S., Milano, M. T., Philip, A., Sahasrabudhe, D., Jones, C .; y Constine, L.S. (2012). La radioterapia estereotáctica cuerpo para las metástasis pulmonares de sarcomas de tejidos blandos: excelente control de la lesión local y mejorado la supervivencia del paciente. International Journal of Radiation Oncología Biología Physics, vol. 82, no. 2, pp. 940-945.

Dillon, C. J., Mauldin, G. N., Baer, K. E. (2005). Resultado después de la extirpación quirúrgica de sarcomas de tejidos blandos no visceral en los gatos: 42 casos (1992-2000). Revista de la Asociación Americana de Medicina Veterinaria, vol. 227, no. 12, pp. 1955-1957.

Dobson, J. M., Demetriou, J. L. (Ed.). (2014). Tumores cutáneos, porcelana, SAUNDERS ELSEVIER.

Doddy, F.D., Glickman, L.T .; Glickman, N.W., Javovitz, E. B. (1996). fibrosarcomas felinos momento de la vacunación Sitios y centros que no son de vacunación. Revista de patología comparada, vol. 114, no. 2, pp. 165-174.

Dotsinky, I., Mudrov, N., Mudrov, T. (2012). Aspectos técnicos de la electroquimioterapia. Nova Science, vol. 1, p. 45.

Dubreuil, P., Letard, S., Ciufolini, M., Gros, L., Humbert, M., Casteran, N.; ... Hermine, O. (2009). Masitinib (AB1010) es un potente y selectivo inhibidor de la tirosina quinasa dirigido al KIT. PLoS One, vol. 4, no. 9. doi. 10.1371 / Journal.pone.0007258.

Eckstein, C., Guscetti, F., Roos, M., Martín de las mulas, J., Kaser-hotz, B., Rohrer bley, C. (2009). Un análisis retrospectivo de la radioterapia para el tratamiento del sarcoma asociado con la vacuna felina. Veterinaria y Oncología Comparada, vol. 7, no. 1, pp. 54-68.

Ellis, J.A., Jackson, M.L., Bartsch, R.C., McGill, L.G., Martin, K.M., Trask, B.R., y HAINES, D.M. (1996). El uso de la inmunohistoquímica y la reacción en cadena de la polimerasa para la detección de oncornavirus en fibrosarcomas fijados en formol y embebidos en parafina de gatos. Revista de la Asociación Americana de Medicina Veterinaria, vol. 209, no. 4, pp. 767-771.

Agencia Europea de Medicamentos. (2013). Interleucina-2 felina recombinante del virus de la viruela (virus vCP1). Fecha de acceso 20 de abril del 2017; vol. 25, pp. 1-21. Recuperado de:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPARPublic_assessment_report/veterinary/002562/WC500146033.pdf

Esplin, D.G., Campbell, R. (1995). Metástasis generalizada de un fibrosarcoma asociado con el sitio de vacunación en un gato. *Práctica felina*, vol. 23, p. 13-16.

Ettinger, J. (1992). *Tratado de medicina interna veterinaria*. Buenos Aires, Argentina: Editorial Intermedica.

Fan, T.M., Kitchell, B.E., Dhaliwal, R.S., Jones, P.D., Hintermeister, J.G., Paria, B.C. (2002). Toxicidad hematológica y eficacia terapéutica de la lomustina en 20 gatos con tumores: evaluación crítica de un régimen de dosificación práctico. *Revista de la Asociación Americana de Hospitales de Animales*, vol. 38, no. 4, pp. 357-363.

Fenner, W. (1989). *Medicina veterinaria de perros y gatos*. Noruega: editorial limusa.

Folgearini, M.S., Bonel, J.S., Machado, P., Gevehr, C.F. (2015). Sarcomas de tejidos blandos en caninos y felinos: aspectos epidemiológicos y patológicos. *Revista de ciencias veterinarias*, vol. 31, no. 2, pp. 7-12.

Furlanut, M., Franceschi, L. (2003). Farmacología de la ifosfamida. *Oncología*, vol. 65, no. 2, pp. 2-6.

García, M., Lacorazza, D., Petrie, H., Haimovitz-friedman, A., Cardoncardo, C., Nimer, S., ... Kolesnick, R. (2004). La esfingomielinasa ácida del huésped regula la función microvascular y no la inmunidad tumoral. *Investigación del cáncer*, vol. 64, no. 22, pp. 8285-8291.

Grasso, P., Golberg, L. (1966). Cambios tempranos en el sitio de inyección subcutánea repetida de colorantes alimentarios. *Toxicología alimentaria y cosmética*, vol. 4, no. 3, pp. 269-282.

Gilson, S.D., Stone, E.A. (1990). Principios de Cirugía Oncológica, Compendio de Educación Continua para el Veterinario en Práctica. [Revisión], vol. 12, no. 6, p.827-838.

Gobar, G.M., Kass P.H. (2002). Encuesta sobre prácticas de vacunación después de la vacunación basada en la World Wide Web, y sarcomas asociados a sitios de vacunación en gatos. *Revista de la Asociación Americana de Medicina Veterinaria*, vol. 220, no. 10, pp. 1477-1482.

Giudice, C., Stefanello, D., Sala, M., Cantatore, M., Russo, F., Romussi, S., ... Grieco, V. (2010). Sarcoma en el sitio de inyección felina: recurrencia, clasificación tumoral y estado del margen quirúrgico evaluados mediante la técnica histológica tridimensional. *La revista veterinaria*, vol. 186, no. 1, pp. 84-88.

Hahn, K.A., Endicott, M.M., King, G.K., Narris- King, F.D. (2007). Evaluación de la radioterapia sola o en combinación con quimioterapia con doxorubicina para el tratamiento de gatos con sarcomas de tejidos blandos con escisión incompleta: 71 casos (1989-1999). Revista de la Asociación Americana de Medicina Veterinaria, vol. 231, no. 5, pp. 742-745.

Hauck, M. (2003). Inyección felina en sarcomas de sitio. Clínicas veterinarias de América del Norte: práctica de pequeños animales, vol. 33, no. 3, pp. 553-571.

Harari, P.M., Huang, S. (2006). Radiación combinada con inhibidores de la señal EGFR: foco del cáncer de cabeza y cuello. Seminarios en Oncología de Radiación, vol. 16, no. 1, pp. 38-44.

Harker, W.G, Slade, D.L., Parr, R.L., Feldhoff, P.W., Sullivan, D.M., Holguin, M.H. (1995). Las alteraciones en el gen alfa de topoisomerasa II, el ARN mensajero y la distribución de proteínas subcelulares, así como la expresión reducida de la enzima beta topoisomerasa de ADN en una línea celular de leucemia humana HL-60 resistente a mitoxantrona. Investigación del cáncer, vol. 55, no.8, pp. 1707-1716.

Hartmann, K., Day, M., Thiry, E., Lloret, A., Frymus, T., Addie, D., ... Consejo consultivo europeo sobre enfermedades de los gatos. (2015). Sarcoma en el sitio de inyección felina: pautas de ABCD sobre prevención y tratamiento. Revista de medicina y cirugía felina, vol. 17, no. 7, pp. 606- 613.

Título, K.L., Brockley, L.K., Bennett, P.F. (2011). CCNU (Iomustina) toxicidad en perros: un estudio retrospectivo (2002–07). *Revista australiana de veterinaria*, vol. 89, no. 4, pp. 109-116.

Hendrick, M.J., Goldschmidt, M.H., Shofer, F.S., Wang, Y.Y., Somlyo, A.P. (1992). Sarcomas posvacunales en el gato: epidemiología e identificación por electrones microanalíticos de aluminio. *Investigación del cáncer*, vol. 52, no. 19, pp. 5391-5394.

Hendrick, M.J., Brooks, J.J. (1994). Sarcomas posvacunales en el gato: histología e inmunohistoquímica. *Patología veterinaria*, vol. 31, no. 1, pp. 126-129.

Hershey, A.E., Sorenmo, K.U., Hendrick, M.J., Shofer, F.S., Vail, D.M. (2000). Pronóstico para presunta vacuna felina asociada a sarcoma después de la escisión: 61 casos (1986–1996). *Revista de la Asociación Americana de Medicina Veterinaria*, vol. 216, no. 1, pp. 58-61.

Hill, J., Lawrence, J., Saba, C., Turek, M., Feldhaeusser, B., Coutermarsh, S., ... Gogal, R, Jr. (2014). Eficacia in vitro de doxorubicina y etopósido contra una línea celular de sarcoma en el sitio de inyección felina. *Investigación en Ciencias Veterinarias*, vol. 97, no. 2, pp. 349-357.

Hofbauer, G.F., Baur, T., Bonnet, M.C., Tartour, E., Burg, G., Berinstein, N.L., y Dummer, R. (2008). La fase clínica I de administración intratumoral de dos virus de la viruela del canario ALVAC recombinante que expresan el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos humanos o interleuquina-2: el transgén determina la composición del infiltrado inflamatorio, *Melanoma Reserch*, vol. 18, no. 2, pp. 104-111.

Holtermann, N., Klupel, M., Hirschberger, J. (2016). El inhibidor de tirosina quinasa toceranib en el sarcoma en el sitio de inyección felina: eficacia y efectos secundarios. *Veterinaria y oncología comparada*, vol. 10, pp. 1-9. Doi: 10. 1111 / vco.12207.

Hoang, T., Huang, S., Armstrong, E., Eickhoff, J.C., Harari, P.M. (2012). Mejora de la respuesta de la radiación con bevacizumab. *Revista de investigación experimental y clínica del cáncer*, vol. 31, pp. 37.

Ignatius, R., Marovich, M., Mehlhop, E., Villamide, L., Mahnke, K., Cox, W.L.,... Pope, M. (2000). La maduración inducida por el virus de la viruela de las células dendríticas está mediada por la muerte celular apoptótica y la secreción del factor de necrosis tumoral alfa, *Journal of Virology*, vol. 74, no. 23, pp. 11329-11338.

Impellizeri, J., Aurisicchio, L., Forde, P., Soden, D.M. (2016). Electroporación en oncología veterinaria. *Revista Veterinay*, vol. 217, pp. 18-25. doi: 10.1016 / j.tvjl.2016.05.015.

Indaram, A.V., Visvalingam, V., Locke, V., Bank, S. (2000). Producción de citocinas en la mucosa en la proctosigmoiditis inducida por radiación en comparación con la enfermedad inflamatoria intestinal. *American Journal of Gastroenterology*, vol. 95, no. 5, pp. 1221-1225.

Jas, D., Soyer, C., De Fornel-Thibaud., Oberli, F., Vernes, D., Guigal, P.M., y Poulet, H. (2015). Inmunoterapia adyuvante de los sarcomas en el sitio de inyección felina con el virus canarypox recombinante que expresa la interleucina-2 felina evaluada en un ensayo clínico monocéntrico controlado cuando se usa en asociación con cirugía y braquiterapia. *Ensayos en vacunología*, vol. 4, pp. 1-8.

Jones, S.E., Durie, B.G., Salmon, S.E. (1975). Quimioterapia de combinación con adriamicina y ciclofosfamida para el cáncer de mama avanzado. *Cáncer*, vol. 36, no. 1, pp. 90-97.

Jourdier, T.M., Moste, C., Capo, M.C., Delisie, F., Tafani, J.P., Devauchelle, P., ... Moingeon, P. (2003). Inmunoterapia local de fibrosarcomas felinos espontáneos utilizando poxvirus recombinantes que expresan interleucina 2 (IL2). *Terapia génica*, vol. 10, no. 26, pp. 2126-2132.

Karar, J., Maity, A. (2009). Modulación del microambiente tumoral para aumentar la capacidad de respuesta a la radiación. *Biología y terapia del cáncer*, vol. 8, no. 21, pp. 1994-2001.

Kass, P.H., Barnes, W.G., Spangler, W.L., Chomel, B.B., Culbertson, M.R. (1993). Evidencia epidemiológica de una relación causal entre la vacunación y la tumorigénesis del fibrosarcoma en gatos. *Revista de la Asociación Americana de Medicina Veterinaria*, vol. 203, no. 3, pp. 396-405.

Kass, P.H., Spangler, W.L., Hendrick, M.J., McGill, L.D., Esplin, D.G., Slater, M., ... Decile, K. (2003). Estudio multicéntrico de casos y controles de factores de riesgo asociados con el desarrollo de sarcomas asociados a la vacuna en gatos. *Revista de la Asociación Americana de Medicina Veterinaria*, v. 223, n. 9, p. 1283-1292.

Katayama, R., Huelsmeyer, M.K., Marr, A.K., Kurzman, I.D., Thamm, D.H., Vail, D.M. (2004). El mesilato de imatinib inhibe la actividad del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y aumenta la quimiosensibilidad en el sarcoma asociado a la vacuna felina. *Quimioterapia y farmacología del cáncer*, vol. 54, no. 1, pp. 25-33.

King, G.K., Harris, D.F., Hottinger, H. (2001). Remisión prolongada y tiempo de supervivencia en gatos con sarcomas en el lugar de la inyección con radiación preoperatoria y protocolo de doxorubicina: 61 casos (1998-2000). *Ultrasonidos de radiología veterinaria*, vol. 42, p. 585.

Kirpensteijn, J. (2006). Sarcoma asociado al sitio de inyección felina: ¿es una razón para evaluar críticamente nuestras pólizas de vacunación? *Revista de Microbiología veterinaria*; vol. 117, no. 1, pp. 59-65.

Kristal, O., Rassnick, K.M., Gliatto, J.M., Northrup, N.C., Chretin, J.D., Morrison-Collister, K., ... Moore, A.S. (2004). Hepatotoxicidad asociada a la quimioterapia con CCNU (lomustina) en perros. *Revista de medicina interna veterinaria*, vol. 18, no. 1, pp. 75-80.

Kruser, T.J., Wheeler, D.L., Armstrong, E.A., Lida, M., Kozak, K.R., Van Der Kogel, A.J., ... Harari, P.M. (2010). Aumento de la respuesta a la radiación por motesanib, un inhibidor de la multiquinasa que se dirige a los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular, *Clinical Cancer Research*, vol. 16, no. 14, pp. 3639-3647.

Kobayashi, T., Hauck, M.L., Dodge, R., Page, R.L., Price, G.S., Williams, L.E., ... Thrall, D.E. (2002). Radioterapia preoperatoria para sarcoma en sitio de vacuna en 92 gatos. *Ultrasonidos de radiología veterinaria*, vol. 43, no. 5, pp. 473-479

Kliczkowska, K., Jankowska, U., Jagielski, D., Czopowicz, M., Sapierski, R. (2015). Análisis epidemiológico y morfológico de sarcomas en sitios de inyección felinos. *Revista de Ciencias Veterinarias*, vol. 18, no. 2. pp. 313-322.

Ladlow, J. (2013). Sitio de inyección asociado a sarcoma en las recomendaciones de tratamiento para gatos y resultados hasta la fecha. *Revista de Medicina y Cirugía Felina*, vol. 15, no. 2, pp. 409-418.

Lawrence, J., Saba, C., Gogal, R., Lamberth, O., Vandenplas, M., Hurley, D.,...

Turek, M. (2011). Masitinib demuestra actividad antiproliferativa y pro-apoptótica en células primarias y metastásicas de sarcoma en el sitio de inyección felina, *Veterinary and Comparative Oncology*, vol. 10, no. 2, pp. 143-154.

Lawrence, J., Saba, C., Gogal, L., Lamberth, O., Vandenplas, M., Hurley, D.,...

Turek, M. (2012). Masitinib demuestra actividad antiproliferativa y pro-apoptótica en células primarias y metastásicas de sarcoma en el sitio de inyección felina, *Veterinary and Comparative Oncology*, vol. 10, no. 2, pp. 143-154.

Lester, S., Clemett, T., Burt, A. (1996). Sarcomas asociados con el sitio de la vacuna en gatos: experiencia clínica y una revisión de laboratorio (1982–1993). *Revista de la Asociación Americana de Hospitales de Animales*, vol. 32, no. 2, pp. 91-95.

Liptak, J.M., Forrest, L.J. (2001). Sarcomas de tejidos blandos. *Oncología Clínica de Pequeños Animales*. pp. 425-454.

London, C.A., Hannah, A.L., Zadovoskaya, R., Chien, M.B., Kollias-Baker, C., Rosenberg, M., ... Cherrington, J.M. (2003). Fase I: estudio de aumento de la dosis de SU11654, un inhibidor de la tirosina quinasa de receptores de moléculas pequeñas, en perros con neoplasias espontáneas. *Clinical Cancer Research*, vol. 9, no. 7, pp. 2755-2768.

Lott, G. (1988). Osteocondromatosis en el gato. Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde, vol. 130, pp. 635-638.

Macy, D.W. (1999). Comprensión actual de los sarcomas asociados con el sitio de vacunación en el gato. Revista de Medicina y Cirugía Felina, vol. 1, no. 1, pp. 15-21.

Macy, D.W. Hendrick, M.J. (1996). El papel potencial de la inflamación en el desarrollo de sarcomas posvacinales en gatos. Clínicas veterinarias de América del Norte: práctica de pequeños animales, vol. 26, no. 1, pp. 103-109.

McCune, J.S., Friedman, D.L., Schuetze, S., Blough, D., Magbulos, M., Hawkins, D.S. (2004). Influencia de la edad sobre la nefrotoxicidad inducida por ifosfamida. Pediatric Blood & Cancer, vol. 42, no. 5, pp. 427-432.

Magden, E., Quackenbush, S.L., Vandewoude S. (2011). Neoplasias asociadas al FIV- Una mini revisión. Inmunología e inmunopatología veterinaria, vol. 143, no. 3, pp. 227-234.

Martano, M., Morello, E., Burraco, P. (2011). Inyección felina en el sitio del sarcoma: perspectivas pasadas, presentes y futuras. Revista veterinaria, vol. 188, no. 2, pp. 136-141.

Martano, M., Morello, E., Lussich, S., Buracco, P. (2012). Un caso de sarcoma en el sitio de inyección felina en el sitio de inyecciones de cisplatino. *Revista de medicina y cirugía felina*, vol. 14, no. 10, pp. 751-754.

McLeland, S.M., Imhoff, D.J., Thomas, M., Powers, B.E., Quimby, J.M. (2013). Sarcoma de tejido blando asociado a un puerto subcutáneo en un gato. *Revista de medicina y cirugía felina*, vol. 15, no. 10, pp. 917-920.

McEntee, M.C., Samii, V.F. (2000). La utilidad de la tomografía computarizada con contraste en los sarcomas asociados con la vacuna felina: 35 casos. *Radiología y ecografía veterinaria*, vol. 41, no. 6, p.575.

McEntee, M.C., Page, R.L. (2001). Vacunas felinas asociadas a sarcomas. *Revista de medicina interna veterinaria*, vol. 15, no. 3, pp. 176-182.

Mauldin, G.N., Matus, R.E., Patnaik, A.K., Bond, B.R., Mooney, S.C. (1988). Eficacia y toxicidad de la doxorubicina y la ciclofosfamida utilizadas en el tratamiento de tumores malignos seleccionados en 23 gatos. *Revista de la Medicina Interna Veterinaria*, vol. 2, no. 2, pp. 60-65.

Mayer, M.N., Treuil, P.L., Larue, S.M. (2009). Radioterapia y cirugía para el sarcoma felino de tejidos blandos. *Radiología y ecografía veterinaria*, vol. 50, no. 6, pp. 669-672.

Miklavcic, D., Sersa, G., Breclj, E., Gehl, J., Soden, D., Bianchi, G.,... Jarm, T. (2012). Electroquimioterapia: avances tecnológicos para el tratamiento eficiente de tumores internos a base de electroporación. *Ingeniería y Computación Médica y Biológica*, vol. 50, no. 12, pp. 1213-1225.

Miller, M.A., Aper, R.L., Fauber, A., Blevins, W.E., Ramos-Vara, J.A. (2006). Osteosarcoma extraesquelético asociado con una esponja quirúrgica retenida en un perro. *Revista de investigación de diagnóstico veterinario*, vol. 18, no. 2, pp. 224-228.

Mir, L.M., Orłowski, S., Belehradec, J., Paoletti, C. (1991). Potenciación electroquímica del efecto antitumoral de la bleomicina por pulsos eléctricos locales. *European Journal of Cancer*, vol. 27, no. 1, pp. 68-72.

Mir, L.M., Orłowski, S. (2000). La base de la electroquimioterapia. *Métodos en Medicina Molecular*, vol. 37, pp. 99-117.

Mir, L.M. (2001). Perspectivas terapéuticas de la electroporación celular in vivo. *Bioelectroquímica*, vol. 53, no. 1, pp. 1-10.

Mir, L.M., Morsli, N., Garbay, J.R., Billard, V., Robert, C., Marty, M. (2003). Electroquimioterapia: un nuevo tratamiento de tumores sólidos. *Revista de investigación experimental y clínica del cáncer*, vol. 22, no. 4, pp. 145-148.

Mir, L.M., Gehl, J., Sers, G., Collins, G.C., Garbay, J.R., Billard, V.,... Marty, M. (2006). Procedimientos operativos estándar de la electroquimioterapia: instrucciones para el uso de bleomicina o cisplatino administrados sistémicamente o localmente y pulsos eléctricos emitidos por el Cliniporator por medio de electrodos invasivos o no invasivos. *European Journal of Cancer*, vol. 4, pp. 14-25.

Moller, M.G., Salwa, S., Soden, D.M., O'Sullivan, G.C. (2009).

Electroquimioterapia como complemento o alternativa a otros tratamientos para el melanoma no resecable o en tránsito. Revisión de expertos de la terapia contra el cáncer, vol. 9, n. 11, pp. 1611-1630.

Moore, A., London, C.A., Wood, C.A., Williams, L.E., Cotter, S.M., L'Heureux, D.A., Y Frimberger, A.E. (1999). Lomustina (CCNU) para el tratamiento del linfoma resistente en perros. *Revista de medicina interna veterinaria*, vol. 13, no. 5, pp. 395-398.

Morrison, W.B., Starr, R.M., Grupo de trabajo contra el sarcoma felino asociado a la vacuna. (2001). Vacuneasas asociadas a los sarcomas felinos. *Revista de la Asociación Americana de Medicina Veterinaria*, vol. 218, no. 5, pp. 697-702.

Morris, J., Dobson, J. (2001). *Oncología de pequeños animales*, EE.UU., oficinas editoriales.

Nagell, M. (1998). Fibrosarkome der Katze. *Prakt Tierarzt*, v. 79, p. 600-606.

Nelson, R., Couto, C. (2010). Medicina interna de pequeños animales, España, Elsevier.

Nimwegen, V., Kirpensteijn, J. (2012). Trastornos específicos en cirugía veterinaria de pequeños animales. Ed. M. Johnston, S. A. Tobias. Saunders.

Nolan, M.W., Griffin, L.R., Custis, J.T., Larue, S.M. (2013). Radioterapia estereotáctica corporal para el tratamiento de sarcomas en el lugar de la inyección en gatos: 11 casos (2008-2012). Revista de la Asociación Americana de Medicina Veterinaria, vol. 243, no. 4, pp. 526-531.

Oakes, S.G., Schlager, J.J., Santone, K.S., Abraham, R.T, Powis, G. (1990). La doxorubicina bloquea el aumento de Ca ++ intracelular, parte de un segundo sistema de mensajería en células de neuroblastoma murino N1E-115. Revista de Farmacología y Terapéutica Experimental, vol. 252, no. 3, pp. 979-983.

Ogilvie, G., Hensel, P., Kitchell, B., Dubreuil, P., Ahn, A. (2011). Masitinib: una terapia dirigida con aplicaciones en oncología veterinaria y enfermedades inflamatorias. Revisiones de CAB: Perspectivas en agricultura, ciencia veterinaria, nutrición y recursos naturales, vol. 6, pp. 1-11.

Ortiz I. (2005). Estudio retrospectivo de neoplasias diagnosticadas en el hospital veterinario de especies menores de la facultad de medicina veterinaria y zootecnia

desde el año 2001 hasta el 2003 (Tesis de pregrado), Universidad de San Carlos, Guatemala.

Phelps, H.A., Kuntz, C.A., Milner, R.J., Powers, B.E., Bacon, N.J. (2011). Escisión radical con márgenes de cinco centímetros para el tratamiento de sarcomas en sitios de inyección felinos: 91 casos (1998-2002). *Revista de la Asociación Americana de Medicina Veterinaria*, vol. 239, no. 1, pp. 97106.

Poirier, V.J., Thamm, D.H., Hurzman, I.D., Jeglum, K.A., Chun, R., Obradovich, J.E., ... Vail, D.M. (2002). Liposoma encapsulado doxorubicina (Doxil) y doxorubicina en el tratamiento del sarcoma asociado a la vacuna en gatos. *Revista de medicina interna veterinaria*, vol. 16, no. 6, pp. 726-731.

Pool, R.P., Carrig, C.B. (1972). Múltiples exostosis cartilaginosas en un gato. *Patología veterinaria*, vol. 9, pp. 350-359.

Porrello, A., Giansanti, A. (2012). Modelado físico-matemático y optimización biomédica de la electroporación celular: una visión general. En Spugnini E, Baldi A, editores: *Electroporación en laboratorio e investigaciones clínicas*, vol. 1, Nueva York, Nova Science, p. 1.

Pron, G., Belehradec, J., Mir, L. M. (1993). Identificación de una proteína de la membrana plasmática que se une específicamente a la bleomicina.

Comunicaciones de investigación bioquímica y biofísica, vol. 194, no. 1, pp. 333-337.

Pucihar, G., Mir, L.M., Miklavcic, D. (2002). El efecto de la frecuencia de repetición del pulso sobre la absorción en células electropermeabilizadas in vitro con posibles aplicaciones en electroquimioterapia. Bioelectroquímica, vol. 57, no. 2, pp. 167-172.

Quintin-Colonna, F., Devauchelle, P., Fradelizi, D., Mourot, B., Faure, T., Kourilsky, P., ... Mehtali, M. (1996). Terapia génica del melanoma canino espontáneo y fibrosarcoma felino mediante la administración intratumoral de células histoincompatibles que expresan la interleucina-2 humana. Terapia génica, vol. 3, no. 12, pp. 1104-1112.

Rassnick, K.M., Moore, A.S., Williams, L.E., London, C.A., Kintzer, P.P., Engler, S.J., Y Cotter, S.M. (1999). Tratamiento de los tumores de mastocitos caninos con CCNU (lomustina). Revista de medicina interna veterinaria, vol. 13, no. 6, pp. 601-605.

Rassnick, K. M., Gieger, T.L., Williams, L.E., Ruslander, D.M., Northrup, N.C., Kristal, O., ... Moore, A.S. (2001). Evaluación en fase I de CCNU (lomustina) en gatos portadores de tumores. Revista de medicina interna veterinaria, vol. 15, no. 3, pp. 196-199.

Rassnick, K.M, Rodriguea, C.O., Khanna, C., Rosenbery, M.P., Kristal, O., Chaffin, K., y Page, R.L. (2006). Resultados de un ensayo clínico de fase II sobre el uso de ifosfamida para el tratamiento de gatos con sarcomas asociados a la vacuna.

Revista Americana de Investigación Veterinaria, vol. 67, no. 3, pp. 517-523.

Rassnick, K.M., McEntee, M.C., Erb, H.N., Burke, B.P., Balkman, C.E., Flory, A.B., ... Gieger, T.L. (2007). Comparación de 3 protocolos para el tratamiento después de la inducción de remisión en perros con linfoma. Revista de medicina interna veterinaria, vol. 21, no. 6, pp. 1364-1373.

Richards, J.R., Elston, T.H., Ford, R.B., Gaskell, R.M., Hartmann, K., Hurley, K.F.,... Sparkes, A.H. (2006). Informe del panel asesor de vacunas felinas de la Asociación Americana de Practicantes Felinos 2006. Revista de la Asociación Americana de Medicina Veterinaria, vol. 229, no. 9, pp. 1405-1441.

Romanelli, G., Marconato, L., Olivero, D., Massari, F., Zini, E. (2008). Análisis de los factores pronósticos asociados con los sarcomas en el sitio de inyección en gatos: 57 casos (2001–2007). Revista de la Asociación Americana de Medicina Veterinaria, vol. 232, no. 8, pp. 1193-1199.

Rousset, N., Holmes, M.A., Caine, A., Dobson, J., Herrtage, M.E. (2013).

Características clínicas y de campo bajo de IRM del sarcoma en el lugar de la inyección en 19 gatos. Radiología veterinaria y ultrasonidos; vol. 54, no. 6, pp. 623-629.

Roussidis, A.E., Theocharis, A.D., Tzanakakis, G.N., Karamanos, N.K. (2007). La importancia de los receptores c-kit y PDGF como posibles objetivos para la terapia molecular en el cáncer de mama. *Química Médica Actual*, vol. 14, no. 7, pp. 735-743.

Ryu, R.K., Bovill, E.G., Skinner, H.B., Murray, W.R. (1987). Sarcoma de tejidos blandos asociado con artroplastia total de cerámica de óxido de aluminio. *Ortopedia clínica e investigaciones relacionadas*, vol. 216, pp. 207-212.

Ryan, E.J., Harenberg, A., Burdin, N. (2007). El vector de vacuna contra el virus de la viruela de la viruela ALVAC desencadena la liberación de IFN-gamma por las células Natural Killer (NK), lo que mejora la polarización Th1, *Vaccine*, vol. 25, no. 17, pp. 3380-3390.

Ruby, J., Ramsay, A., Karupiah, G., Ramshaw, I. (1992). Vectores de virus recombinantes que coexpresan citoquinas- Una nueva estrategia de vacuna. *Investigación de vacunas*, vol. 4, pp. 347-356.

Saba, C.F., Vail, D.M., Thamm, D.H. (2012). Evaluación clínica en fase II de la quimioterapia con lomustina para el sarcoma asociado a la vacuna felina. *Veterinaria y oncología comparada*, vol. 10, no. 4, pp. 1-9.

Scherk, M.A., Ford, R.B., Gaskell, R.M., Hartmann, K., Hurley, K.F., Lappin, M.R., ... Sparkes, A.H. (2013). Informe del panel asesor de vacunación felina de la AAFP, Revista de medicina y cirugía felina, vol. 15, no. 9, pp. 785-808.

Schultze, A.E., Frank, L.A., Hahn, K.A. (1997). Caracterizaciones físicas y citológicas repetidas de reacciones postvacunales subcutáneas en gatos. Revista Americana de Investigación Veterinaria, vol. 58, no. 6, pp. 719-24.

Seguin, B. (2002). Inyección de sarcomas en sitio de gatos. Técnicas clínicas en la práctica de pequeños animales, vol. 32, no. 4, pp. 983-985.

Shaw, S.C., Kent, M.S., Gordon, I.K., Collins, C.J., Greasby, T.A., Beckett, L.A., ...

Skorupski, K.A. (2009). Cambios temporales en las características de los sarcomas en el sitio de inyección en gatos: 392 casos (1990-2006). Revista de la Asociación Americana de Medicina Veterinaria, vol. 234, no. 3, pp. 376-380.

Skladanowski, A., Kanopa, J. (1994). Relevancia de la entrecruzamiento de ADN entre cadenas inducida por las antraciclinas para su actividad biológica. Farmacología bioquímica, vol. 47, no. 12, pp. 2279–2287.

Soden, D., Larkin, J., Collins, C., Piggott, J., Morrissey, A., Norman, A., ... O'Sullivan, G.C. (2004). El desarrollo de nuevos arreglos de electrodos flexibles para la electroquimioterapia de tejido tumoral sólido. (Potencial para tratamiento

endoscópico de cánceres inaccesibles). Conferencia internacional anual de la IEEE Ingeniería en Medicina y Sociedad de Biología, vol. 5, pp. 3547-3550.

Hijo, Y.S., Suh, J.M., Ahn, S.H., Kim, J.C., Yi, J.Y., Hur, K.C., ... Chung, I.K. (1998). Actividad reducida de la topoisomerasa II en una línea celular de estómago adenocarcinoma humano resistente a la adriamicina. *Quimioterapia y farmacología del cáncer*, vol. 41, no. 5, pp. 353-360.

Soria, J.C., Massard, C., Magne, N., Bader, T., Mansfield, C.D., Blay, J.Y., ... Hermine, O. (2009). Estudio de fase 1 de aumento de la dosis del masitinib inhibidor de la tirosina quinasa oral en cánceres sólidos avanzados y / o metastásicos. *European Journal of Cancer*, vol. 45, no. 13, pp. 2333-2341.

Sinkovics, J.G. (2007). Sarcomas humanos adultos. I. Ciencia básica, *Expert Review of Anticancer Therapy*, vol. 7, no. 1, pp. 31-56.

Skorupki, K.A. (Ed.) (2016). Felinos Sarcomas De Tejido Blando. Consultas de agosto en *Medicina Interna Felina*, vol. 7, pp. 554-560.

Spugnini, E.P., Citro G, Porrello A. (2005). Diseño racional de nuevos electrodos para electroquimioterapia. *Revista de investigación experimental y clínica del cáncer*, vol. 24, no. 2, pp. 245-254.

Spugnini, E.P., Baldi, A., Vincenzi, B., Bongiorno, F., Bellelli, C., Citro, G., Y Porrello, A. (2007). Electroquimioterapia intraoperatoria versus postoperatoria en sarcomas de tejidos blandos de alto grado: un estudio preliminar en un modelo felino espontáneo. *Cancer Chemother Pharmacol*, vol. 59, no. 3, pp. 375-381.

Spugnini, E.P., Citro G, Avino A, Baldi A. (2008). Rol potencial de la electroquimioterapia para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos: primeros conocimientos de estudios preclínicos en animales. *La revista internacional de bioquímica y biología celular*, vol. 40, no. 2, pp. 159-163.

Spugnini, E.P., Renaud, S.M., Buglioni, S., Carocci, F., Dragonetti, E., Murace, R., ... Citro, G. (2011). La electroquimioterapia con cisplatino mejora el control local después de la ablación quirúrgica del fibrosarcoma en gatos: un enfoque para mejorar el índice terapéutico de los fármacos quimioterapéuticos altamente tóxicos. *Revista de medicina traslacional*, vol. 9, p. 152.

Spugnini, E. P. (ed.). (2016). Capítulo 58: Electroquimioterapia en oncología felina. *Consultas de agosto en Medicina Interna Felina*, vol. 7, pp. 572-577.

Srivastav, A., Kass, P.H., McGill, L.D., Farver, T.B., Kent, M.S. (2012). Vacunas comparativas específicas y otros riesgos inyectables específicos de sarcomas en el lugar de la inyección en gatos. *Revista de la Asociación Americana de Medicina Veterinaria*, v. 241, n. 5, p. 595-602.

Taatjes, D.J., Gaudiano, G., Resing, K., Koch, T.H. (1996). Alquilación del ADN por la antraciclina, antitumorales adriamicina y daunomicina. *Diario de Química Médica*, vol. 39, no. 21, pp. 4135-4138.

Tartaglia, J., Bonnet, M.C., Berinstein, N., Barber, B., Klein, M., Moingeon, P. (2001). Vacunas terapéuticas contra el melanoma y el cáncer colorrectal, *Vaccine*, vol. 19, no. 17, pp. 2571-2575.

Tartour, E., Mehtali, M., Sastre-Garau, X., Joyeux, I., Mathiot, C., Pleau, J., ... Dorval, T. (2000). Ensayo clínico en fase I con células xenogénicas transfectadas con IL-2 administradas en tumores metastásicos subcutáneos: hallazgos clínicos e inmunológicos. *British Journal of Cancer*, vol. 83, no. 11, pp. 1454-1461.

Tewey, K.M., Chen, G.L., Nelson, E.M., Liu, L.F. (1984). Los fármacos antitumorales intercalantes interfieren con la reacción de rotura y reunión de la topoisomerasa de ADN de mamíferos. *Revista de química biológica*, vol. 259, no. 14, pp. 9182-9187.

Tounekti, O., Pron, G., Belehradek, J., Mir, L.M. (1993). Bleomicina, un fármaco mimético de la apoptosis que induce dos tipos de muerte celular en función del número de moléculas internalizadas. *Investigación del cáncer*, vol. 53, no. 22, pp. 5462-5469.

Tozon, N., Sersa, G., Cemazar, M. (2001). Electroquimioterapia: potenciación de la efectividad tumoral local del cisplatino en perros y gatos. *Anticancer Research*, vol. 21, no. 4, pp. 2483-2488.

Travetti, O., Di Giancamillo, M., Stefanello, D., Ferrari, R., Gludice, C., Grieco, V., Y Saunders, J.H. (2013). Características de la tomografía computarizada de fibrosarcoma: un subtipo histológico de sarcoma en el sitio de inyección felina. *Revista de medicina y cirugía felina*, vol. 15, no. 6, pp. 488-493.

Turek, M., Gogal, R., Saba, C., Vandenplas, M.L., Hill, J., Feldhaeusser, B., Y Lawrence, J. (2014). El mesilato de masitinib no aumenta la sensibilidad a la radiación en tres líneas celulares de sarcoma de sitio de inyección felino en condiciones de crecimiento normales. *Investigación en Ciencias Veterinarias*, vol. 96, no. 2, pp. 304-307.

Vascellari, M., Melchiotti, E., Bozza, M.A., Mutinelli F. (2003). Fibrosarcomas en sitios presuntos de inyección en perros: características y comparación con fibrosarcomas en sitios de no vacunación y fibrosarcomas postvacunales felinos. *Revista de la Asociación Americana de Medicina Veterinaria*, vol. 50, no. 6, pp. 286-291.

Withrow, S., Vail, M. (2007). *Oncología clínica de pequeños animales*. Cuarta edición. Multimedica ediciones veterinarias.

Woodward, K. (2011). Orígenes de los sarcomas en el lugar de la inyección en gatos: el posible papel de la inflamación crónica. Una revisión. *Ciencia Veterinaria ISRN*, vol. 10, pp. 1-16.

Yao, L., Ng, S.S., Huo, L.F., Chow, B.K., Shen, Z., Yang, M.,... Lin, M.C. (2011). Inmunoterapia efectiva contra el melanoma con interleucina-2 administrada por una nueva nanopartícula polimérica. *Molecular Cancer Therapeutics*, vol. 10, no. 6, pp. 1082-1092.

Zaharoff, D.A., Barr, R.C., Li, C.Y., Yuan, F. (2002). Electromovilidad del ADN plasmídico en tejidos tumorales durante el suministro de genes mediado por el campo eléctrico. *Terapia génica*, vol. 9, no. 19, pp. 1286-1290.

Zhong, D.T., Shi, C.M., Chen, Q., Huang, J.Z., Liang, J.G., Lin, D. (2012). Quimioterapia de combinación con etopósido, vincristina, doxorubicina y dexametasona (EVAD) como tratamiento de segunda línea para el sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA avanzado. *Revista de investigación de cáncer y oncología clínica*, vol. 138, no. 3, pp. 425-430.

Zunino, F., Capranico, G. (1990). ADN topoisomerasa II como objetivo principal de las antraciclinas antitumorales. *Diseño de fármacos contra el cáncer*, vol. 5, no. 4, pp. 307-317.