

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

**Pasantía en medicina interna con enfoque en oncología en
The Queen's Veterinary School Hospital
de la Universidad de Cambridge**

Modalidad: Pasantía

**Trabajo final de graduación para optar por el Grado Académico
de Licenciatura en Medicina Veterinaria**

Autora: Carolina Villalobos Zúñiga

Tutor: Lic. David Herrera Bejarano

Lectora: Lic. Karen Vega Benavides

Lector: Lic. Carlos Coto Moya

Campus Presbítero Benjamín Núñez

2016

APROBACIÓN DE TRIBIUNAL ASESOR Y EXAMINADOR

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

Laura Bouza Mora, MSc.
Subdirectora Escuela de Medicina Veterinaria

David Herrera Bejarano, Lic.
Tutor

Karen Vega Benavides, Lic.
Lectora

Carlos Coto Moya, Lic.
Lector

Fecha: _____

DEDICATORIA

A mis papás, porque este logro no es solo mío, sino también de ellos.

A Lucky.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer ante todo a Dios por haberme permitido estudiar esta maravillosa carrera con la cual me realicé como persona.

A mis papás y abuelos por su constante apoyo todos estos años, especialmente durante el año de internado pues sin su apoyo no hubiera finalizado los estudios con éxito.

A mi hermana por ser un modelo a seguir y motivarme a buscar siempre lo mejor y no conformarme con menos. Además, por su valiosa contribución durante la elaboración de este trabajo.

A mis mejores amigas Carito, Vicky y Gio por hacer de estos años en la universidad los mejores de mi vida.

A mi grupo de internado Medran, Dani, Vicky y Carito por haberme apoyado y motivado a ser mejor profesional durante nuestro año de internado.

A mi tutor, el Dr. David Herrera, por instruirme, acompañarme de cerca como guía en el proceso de pasantía y apoyarme en la elaboración de este trabajo.

Finalmente, quisiera agradecer a las doctoras de la unidad de oncología del Queen's Veterinary School Hospital, Jane Dobson, Sarah Mason y un especial agradecimiento a Maja Arendt por hacerme ver que la oncología es una rama grandiosa de la medicina veterinaria, algo que no había descubierto antes.

ÍNDICE

APROBACIÓN DE TRIBIUNAL ASESOR Y EXAMINADOR.....	ii
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
ÍNDICE	v
ÍNDICE DE CUADROS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	viii
ABREVIATURAS.....	ix
RESUMEN.....	x
ABSTRACT	xi
1. INTRODUCCIÓN.....	12
1.1 Antecedentes.....	12
1.2 Justificación.....	15
1.2.1 Importancia	15
1.3 Objetivos.....	16
1.3.1. Objetivo general	16
1.3.2. Objetivos específicos	17
2. METODOLOGÍA	18
2.1 Área de trabajo	18
2.2 Abordaje de los casos.....	18
2.3 Animales de estudio	21
2.4 Horario de trabajo y horas servidas	21
2.5 Registro, análisis y presentación de la información.....	22
2.6 Cronograma	23
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	24
3.1 Rotación en el servicio de medicina interna	24
3.2 Rotación en el servicio de cirugía	29
3.3 Rotación en el servicio de diagnóstico por imágenes	30
3.4 Guardias	31
3.5 Rotación en el servicio de oncología.....	32
3.5.1 Estadificación y grado histológico	33
3.5.2 Terapias para el tratamiento médico del cáncer	38
3.5.2.1 Radioterapia	38
3.5.2.2 Quimioterapia.....	40
3.5.2.3 Fototerapia dinámica (PDT).....	42
3.5.2.4 Vacuna melanoma	42
3.5.3 Casos en la rotación de oncología.....	44
3.6 Descripción de casos	49
3.6.1 Caso clínico: Mitt Mckone.....	49
3.6.1.1 Anamnesis	49
3.6.1.2 Abordaje inicial.....	50
3.6.1.3 Diagnóstico	50
3.6.1.5 Discusión del caso.....	57

3.6.2 Caso clínico: Brandy Castell.....	61
3.6.2.1 Anamnesis.....	61
3.6.2.2 Abordaje inicial.....	63
3.6.2.3 Diagnóstico.....	64
3.6.2.4 Tratamiento inicial del caso clínico.....	65
3.6.2.5 Seguimiento.....	68
3.6.2.6 Discusión del caso.....	78
4. CONCLUSIONES.....	84
5. RECOMENDACIONES.....	86
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	88
7. ANEXOS.....	93
1. Carta del coordinador de programa de externados sobre realización de pasantía en el QVSH.....	93
2. Corrección de carta anterior sobre fecha de finalización de pasantía.....	94
3. Estadificación clínica de los tumores felinos de origen epidermal.....	95
4. Sistema de estadificación para linfoma en animales domésticos.....	96

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Horario de trabajo durante la pasantía en el QVSH	21
Cuadro 2. Detalle de horas servidas durante la pasantía en el QVSH	22
Cuadro 3. Pacientes vistos durante la rotación de medicina interna	25
Cuadro 4. Procedimientos realizados durante la rotación de cirugía	29
Cuadro 5. Neoplasias con grados o características histológicas con significado pronóstico	34
Cuadro 6. Pruebas para estadificación y pronóstico de dos neoplasias caninas	36
Cuadro 7. Valores del hemograma de Mitt en su visita al QVSH	51
Cuadro 8. Valores de las químicas sanguíneas de Mitt en su visita al QVSH	51
Cuadro 9. Valores de la inmunología de Mitt en su visita al QVSH	52
Cuadro 10. Valores del hemograma realizado a Brandy el 17 de abril en su veterinario de cabecera	62
Cuadro 11. Valores de las químicas sanguíneas realizadas a Brandy el 17 de abril en su veterinario de cabecera	63
Cuadro 12. Protocolo LOP para el tratamiento de linfoma de células T de Brandy Castell.....	66
Cuadro 13. Valores de las químicas sanguíneas realizadas a Brandy el 25 de abril en el QVSH.	67
Cuadro 14. Valores del hemograma realizado a Brandy el 28 de abril en el QVSH	69
Cuadro 15. Valores de las químicas sanguíneas realizadas a Brandy el 28 de abril en el QVSH	69
Cuadro 16. Valores del hemograma realizado a Brandy el 10 de mayo en el QVSH.....	71
Cuadro 17. Valores del hemograma realizado a Brandy el 17 de mayo en el QVSH.....	72
Cuadro 18. Valores del hemograma realizado a Brandy el 24 de mayo en el QVSH.....	73
Cuadro 19. Valores del hemograma realizado a Brandy el 31 de mayo en el QVSH.....	74
Cuadro 20. Valores de las químicas sanguíneas realizadas a Brandy el 31 de mayo en el QVSH	75
Cuadro 21. Valores del hemograma realizado a Brandy el 7 de junio en el QVSH	76
Cuadro 22. Valores del hemograma realizado a Brandy el 14 de junio en el QVSH	77
Cuadro 23. Estadificación clínica de los tumores felinos de origen epidermal, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud.....	95
Cuadro 24. Estadificación clínica para linfoma en animales domésticos de la Organización Mundial para la Salud.....	96

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Detalle del cronograma de la pasantía en el QVSH.....	23
Figura 2. Distribución de casos de acuerdo con el sistema afectado	26
Figura 3. Distribución de casos de acuerdo con el sistema afectado	31
Figura 4. Captura de pantalla del Addenbrookes Hospital Radiation Planning System que ejemplifica la planeación para un carcinoma nasal en un labrador	39
Figura 5. Distribución de pacientes del servicio de oncología de acuerdo con su edad	44
Figura 6. Distribución de caninos de acuerdo con la raza	45
Figura 7. Distribución de felinos de acuerdo con la raza	47
Figura 8. Incidencia de neoplasias en caninos vistas durante la rotación en oncología	48
Figura 9. Incidencia de neoplasias en felinos vistas durante la rotación en oncología	49
Figura 10. Mitt con la crema 5-ALA sobre la lesión previo a la PDT	53
Figura 11. Fuente de luz Lumacare utilizada en la PDT	54
Figura 12. Preparación previa a la PDT en el plano nasal de Mitt.....	54
Figura 13. PDT en el plano nasal de Mitt	55
Figura 14. Mitt 24 horas después de la PDT	55
Figura 15. Mitt dos meses después de la PDT con una clara progresión de la lesión.....	57

ABREVIATURAS

AAHA	American Animal Hospital Association
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
5-ALA	Ácido 5-aminolevulínico
ALP	Fosfatasa alcalina
ALT	Alanina aminotransferasa
AUS	Sistema artificial de esfínter uretral
CCE	Carcinoma de células escamosas
CD3	Marcador de linfocito T
CD4	Marcador de linfocitos T cooperadores
CD18	Marcador pan-leucocitario
CD45	Marcador pan-leucocitario
CHCM	Concentración de hemoglobina corpuscular media
CHOP	Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona
cPLI	Inmunoreactividad de la lipasa pancreática canina
DiG	Diglicérido
FeLV	Virus de leucemia felina
FIV	Virus de inmunodeficiencia felina
FNA	Aspiración con aguja fina
HCM	Hemoglobina corpuscular media
ICU	Unidad de cuidados críticos
IgE	Inmunoglobulina E
LED	Diodo emisor de luz
LOP	Lomustina, vincristina, prednisolona
MRI	Resonancia magnética
PDT	Fototerapia dinámica
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
QVSH	The Queen's Veterinary School Hospital
RSPCA	Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals
SUB	Sistema bypass ureteral subcutáneo
T ₄	Tiroxina
TAC	Tomografía computarizada
TNM	Tumor primario, linfonodos y metástasis
TPLO	Osteotomía correctiva para nivelación del plato tibial
TSH	Hormona estimulante de la tiroides o tirotropina
VCM	Volumen corpuscular medio
WHO	Organización Mundial de la Salud

RESUMEN

Las neoplasias son una de las principales causas de muerte en mascotas, razón por la cual su estudio, es decir, la oncología es trascendental en la formación del médico veterinario. Se realizó una pasantía en The Queen's Veterinary School Hospital, institución perteneciente a la Universidad de Cambridge, Inglaterra. Se rotó por las unidades de medicina interna, diagnóstico por imágenes, cirugía y se dio especial énfasis a la unidad de oncología. En este servicio se participó en el abordaje general del paciente, diagnóstico, diferentes modalidades terapéuticas y seguimiento de los casos.

El presente trabajo es de carácter descriptivo al tratarse de un análisis del funcionamiento de cada unidad y especialmente del proceso de estadificación, tratamiento y seguimiento del paciente oncológico.

Adicionalmente, se presentarán dos casos de interés que serán desarrollados completamente con su respectiva descripción, abordaje, tratamiento y discusión.

Durante esta pasantía se adquirió experiencia sobre diferentes terapias oncológicas y el manejo de pacientes críticos. Además, se enriquecieron los conocimientos sobre las ventajas y desventajas de diferentes modalidades de imagenología y sobre un sistema artificial para manejo de incontinencia urinaria.

ABSTRACT

Cancer is one of the main causes of death in companion animals, making it an essential part of a veterinarian's education. The student did an externship in The Queen's Veterinary School Hospital at the University of Cambridge, England. She rotated through the following services: surgery, diagnostic imaging and internal medicine with an emphasis in oncology. It was in this last service that she participated in the initial evaluation of the patient, its diagnosis, its treatment and follow up.

This document explains in detail how each service works, how the staging process is and how the treatment decision is done in the oncology unit.

During this externship the student acquired knowledge in different cancer treatments and in the management of critical patients. Besides she learned about the advantages and disadvantages of different types of imaging and about an artificial system for the treatment of urinary incontinence.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

La prevalencia del cáncer en mascotas continúa en crecimiento por varias razones, entre ellas, el aumento de la expectativa de vida en las mascotas y por ende, una mayor prevalencia de neoplasia asociada al animal mayor (Withrow et al., 2013). El cáncer es la mayor causa de muertes de mascotas (Bronden et al., 2007; Bronden et al., 2009) y puede llegar a ser la más importante en el caso de los caninos y la segunda mayor en el caso de los felinos (Bonagura y Twedt, 2014).

El reconocimiento del cáncer en una etapa avanzada de la enfermedad, frecuentemente previene un manejo óptimo del caso, razón por la cual se deben educar a los propietarios en los signos típicos del cáncer para que puedan ser vigilantes y así se puedan abordar los casos más temprano (Kidd, 2008).

De acuerdo con Kidd (2008) el campo de la oncología veterinaria tiene todavía muchos desafíos, entre ellos están las diferentes modalidades de tratamiento de las cuales algunas requieren una inversión en tecnología cara y muchas precauciones para garantizar la seguridad. Sin embargo, se ha logrado alcanzar un balance, donde el bienestar del animal no es comprometido para llegar a alcanzar un resultado clínico más positivo.

Según Morris y Dobson (2001), los tumores de piel y tejidos blandos son los más comunes, seguidos por los de glándula mamaria, tejidos hematopoyéticos (incluyendo linfoides), sistema urogenital, órganos endocrinos, sistema alimentario y orofaríngeo.

Para llegar a un diagnóstico, hay varias técnicas, mas nunca se debe olvidar una evaluación minuciosa del paciente. De acuerdo con Hahn (2002), la evaluación del paciente incluye exámenes laboratoriales (hemograma, químicas sanguíneas, urianálisis), radiografías del tórax, abdomen y sitios del tumor, así como de ser necesario ultrasonido, imagenología nuclear, aspirado de médula ósea, electroforesis de suero y orina, serología y/ o virología.

La aspiración con aguja fina (FNA), biopsia con aguja gruesa, biopsia tipo punch y abierta (quirúrgica) pueden brindar información para tumores de tejidos blandos (Henry y Higginbotham, 2010). Las biopsias de hueso se toman usando una aguja Jamshidi o un trepanador Michele, aunque la aspiración por aguja fina puede funcionar para lesiones líticas (Fossum et al., 2013).

La citología es un procedimiento rápido y barato, pero requiere de experiencia para obtener muestras diagnósticas y evaluarlas apropiadamente (Henry y Higginbotham, 2010). Las neoplasias son diagnosticadas inicialmente cuando una población de células monotípicas está presente y presentan tres o más criterios de malignidad (Dunn, 2014; Raskin y Meyer, 2016).

La estadificación del cáncer se puede dividir en clínica y patológica (Dobson y Lascelles, 2011). De acuerdo con Withrow y colaboradores (2013) la importancia de la graduación histológica recae en la correlación existente de esta con la supervivencia, velocidad de metástasis, intervalo libre de enfermedad o frecuencia y/o velocidad de recurrencia local.

Entre las características de los tumores que son evaluadas para determinar el grado están: el grado de diferenciación, el índice mitótico (número de figuras mitóticas por diez campos de 400X), grado de pleomorfismo celular o nuclear, cantidad de necrosis, invasión local, reacción

estromal, tamaño y número de nucleolos, celularidad en general y la respuesta linfoide (Withrow et al., 2013).

Clínicamente, las dos características más importantes de malignidad son la invasión y la metástasis. La invasión tumoral hacia la pared de un órgano hueco o en tejido adyacente dicta el grado de los márgenes quirúrgicos requeridos para efectuar una remoción completa y por lo tanto, sea factible que la cirugía sea la cura; la metástasis por su lado es la habilidad del tumor para esparcirse y crecer en órganos distantes, es su característica más seria y la que más atenta contra la vida del paciente (Dobson y Lascelles, 2011).

El sistema más utilizado y mejor adaptado a la medicina veterinaria para la estadificación clínica es el TNM Classification of Tumours in Domestic Animals de la Organización Mundial de la Salud; la T hace referencia al tamaño del tumor primario, la N a la metástasis a los linfonodos y la M a la ausencia o presencia de metástasis (Meuten, 2002; Villalobos y Kaplan, 2007; Ettinger y Feldman, 2010).

Los métodos convencionales de terapia para el cáncer son cirugía, radioterapia y quimioterapia, los cuales no deben ser usados independientes uno del otro (Morris y Dobson, 2001).

De acuerdo con North y Banks (2009) la cirugía puede ser curativa para algunos tipos de neoplasias y el cirujano debe tener el cuidado de hacerlo muy bien a la primera cirugía, pues será la mejor opción de obtener una cura.

La cirugía puede ser combinada con otras terapias como en el caso de cirugía con radioterapia pre, post o intraoperatoria o inclusive la cirugía con radioterapia y quimioterapia

juntas. Una de las terapias más novedosas en la medicina veterinaria y que ya está bien instaurada en la medicina humana, es la fototerapia, la cual se ha usado en tumores cutáneos en gatos como carcinoma in situ / carcinoma de células escamosas (Buchholz y Walt, 2013). Otras modalidades de tratamiento son la inmunoterapia, la electroquimioterapia, criocirugía, hipertermia y la terapia con láser (North y Banks, 2009).

Para maximizar la eficiencia, el camino óptimo de tratamiento debe ser valorado, planificado y discutido a detalle en cada caso, tanto entre los médicos tratantes como con el dueño del animal (Kudnig y Séguin, 2012).

1.2 Justificación

1.2.1 Importancia

The Queen's Veterinary School Hospital es un hospital de referencia que brinda servicios de consulta, cuidado crítico, imagenología especializada, ortopedia, cirugía de tejidos blandos, oftamología, neurología y neurocirugía, oncología, dermatología, medicina interna, cardiología y anestesia.

Este hospital cuenta con Diplomados Europeos y del Royal College of Veterinary Surgeons en todas las disciplinas. Específicamente en el campo de la oncología, cuenta con herramientas diagnósticas y diferentes modalidades de tratamiento que en nuestro país, no se encuentran, pues en Costa Rica, la oncología todavía se presenta como una especialidad incipiente.

Actualmente en el país, el diagnóstico oncológico no se hace en la mayoría de los casos previo a la cirugía y las opciones de tratamientos quimioterapéuticos y de radioterapia son

limitadas. No existen protocolos de diagnóstico, tratamientos, cirugía oncológica ni de manejo de medicamentos citotóxicos. Por esta razón, este trabajo documentó cómo es el abordaje total del paciente oncológico desde su abordaje inicial, cómo se llega al diagnóstico, el tratamiento y finalmente, el seguimiento que se le da al paciente.

Las neoplasias son una de las principales causas de muerte en mascotas, por lo que tener una buena formación en este tema, ha de ser indispensable para el médico veterinario. El presente trabajo pretende evidenciar la importancia del área de oncología y que esta se debe incorporar al plan de estudios de la carrera.

La rotación por los servicios de medicina interna y oncología permitió crear un criterio médico sobre las diferentes herramientas diagnósticas y combinación de modalidades terapéuticas, así como el manejo de medicamentos para el paciente oncológico que podrá ahora ser aplicado en la creciente cantidad de casos que se presentan en la clínica diaria de nuestro país.

1.3 Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Adquirir experiencia y fortalecer los conocimientos teórico-prácticos para formar un criterio general médico quirúrgico de las patologías oncológicas mediante una pasantía en las unidades especializadas de medicina interna y oncología.

1.3.2. Objetivos específicos

1. Participar en el abordaje de pacientes de medicina interna y oncología, su anamnesis, examen objetivo general, realización e interpretación de procedimientos diagnósticos, sus tratamientos y sus revisiones posteriores a cada terapia.
2. Fortalecer el conocimiento respecto a tratamientos multimodales de oncología, sus protocolos, aplicación y manejo correcto de quimioterapéuticos.
3. Documentar los criterios de estadificación oncológicos utilizados en la unidad especializada de oncología del Queen's Veterinary School Hospital.
4. Adquirir experiencia sobre los criterios quirúrgicos oncológicos utilizados en la unidad especializada de oncología del Queen's Veterinary School Hospital.
5. Plasmar el aprendizaje de la pasantía en el Queen's Veterinary School Hospital mediante la descripción detallada de dos casos clínicos vistos en la unidad especializada de oncología.

2. METODOLOGÍA

2.1 Área de trabajo

La pasantía se desarrolló en The Queen's Veterinary School Hospital de la Universidad de Cambridge en Inglaterra. Las primeras cuatro semanas se realizaron en el servicio de oncología, seguido de dos semanas en el servicio de medicina interna. Posteriormente, se realizó una semana de guardias nocturnas que incluía trabajar en la unidad de cuidado intensivo (ICU), seguido de una semana en el servicio de cirugía de tejidos blandos, una semana en el servicio de diagnóstico por imágenes y finalmente, una semana de guardias nocturnas.

2.2 Abordaje de los casos

Se trabajó en conjunto con los médicos veterinarios, internos, enfermeras y ocasionalmente con estudiantes en las unidades de oncología, medicina interna, cirugía de tejidos blandos, diagnóstico por imágenes, unidad de cuidados intensivos y en las guardias nocturnas.

En todos los servicios excepto en cuidados intensivos y en las guardias nocturnas, se trabajó con cita previa. En el caso del servicio de diagnóstico por imágenes, sí se hacían citas, pero los médicos de este servicio no trataban con los propietarios, sino con los otros servicios del hospital que referían los pacientes para imagenología. Las citas eran atendidas en su mayoría por los residentes de cada servicio, ocasionalmente las atendía el veterinario diplomado Europeo.

Previo al ingreso a la consulta se hacía una revisión del expediente médico, el cual era remitido por los médicos veterinarios que referían el caso al hospital. En el momento de realizar la consulta, se ingresaba en compañía del médico residente y se tomaba la historia, se hacía un examen físico del paciente y se discutía con los propietarios el plan diagnóstico por seguir, así como las opciones de tratamiento.

Se atendieron algunas consultas en las cuales se hizo el abordaje inicial, luego se le presentó el caso al residente, quien posteriormente ingresó a la consulta, completó la historia y de ser necesario, realizó otro examen físico. Cuando el caso lo requirió antes de explicarle a los propietarios el plan por seguir, se discutió el caso con un veterinario diplomado europeo y en ocasiones cuando fueron casos quirúrgicos, se realizó la consulta en conjunto con el residente del servicio de cirugía.

En el caso de las guardias de la tarde, fin de semana, noches y cuidado crítico (ICU) no se laboraba con citas pues se trabajaba con los pacientes ya internados. Durante esta parte de la pasantía, se trabajó bajo la supervisión de un médico interno. En el caso de las guardias de la tarde, fin de semana y noches se daban los medicamentos de los tratamientos, los cuales estaban escritos en una carpeta de tratamientos divididos por las cinco diferentes salas con jaulas (kennels) y se hacían los procedimientos de enfermería correspondientes a cada paciente.

Ocasionalmente los fines de semana, se recibían consultas de RSPCA que son casos donde los dueños no poseen muchos recursos económicos y son atendidos por el médico interno de guardia ese fin de semana. Durante el tiempo de la pasantía se atendieron dos de estas

consultas, cuyos casos fueron posteriormente discutidos con el interno y luego se realizó un plan diagnóstico y de tratamiento para cada caso.

Cuando los pacientes tenían que permanecer internados, debían ingresarse al hospital y colocarles un collar de papel con su nombre escrito, el número de caso del hospital, el número de teléfono del hospital, el médico a cargo del caso y su razón de internamiento. Además debía colocarse en una pizarra que estaba en la sala limpia su nombre, la sala en la que se encontraba y el número de jaula. Posterior a esto, se podía ingresar al paciente a la sala y jaula correspondiente y colocar su expediente al lado.

Los tratamientos para cada paciente eran instaurados por el residente a cargo del caso y administrados por las enfermeras en el transcurso del día desde las 9:00 hasta las 16:00 y a partir de esa hora quedaban a cargo del interno y el pasante o estudiante en el turno de la tarde (de 16:00 a 21:00) y en la guardia de la noche (21:00 a 9:00).

Los expedientes se manejan en papel, pues no hay un sistema electrónico para estos. Sin embargo, después de cada cita, los médicos residentes redactaban una carta para el centro veterinario que refirió el caso y otra carta para los propietarios, las cuales sí se mantenían en un sistema electrónico que podía ser consultado desde las computadoras del hospital.

Los exámenes laboratoriales y los reportes de la unidad de diagnóstico por imágenes se mantenían en correos electrónicos exclusivos para cada unidad mientras las imágenes tomadas (ultrasonido, radiografías, tomografía computarizada y resonancia magnética) estaban en un repositorio de imágenes en línea.

2.3 Animales de estudio

Se trabajó con los pacientes de especies menores que ingresaron a consulta en cada uno de los servicios, por los que se rotó en The Queen's Veterinary School Hospital durante las diez semanas que tuvo de duración la pasantía. Los casos que ingresaron, lo hacían por primera vez, a revisiones o en el caso del servicio de oncología, los que tenían programado recibir tratamiento (quimioterapia o radioterapia).

2.4 Horario de trabajo y horas servidas

El horario de trabajo durante la pasantía se detalla en el Cuadro 1. Las rondas para revisar los los casos internados se realizaban dos veces al día, la primera era a las 9 horas y se hacía con todos los médicos de todos los servicios excepto cirugía y por la tarde entre las 16 y las 17 horas con solo los médicos de cada servicio.

Cuadro 1. Horario de trabajo durante la pasantía en el QVSH

Horario	Servicio
9:00 a 16:00	Oncología
9:00 a 16:00	Medicina interna
9:00 a 16:00	Cirugía
9:00 a 16:00	Diagnóstico por imágenes
16:00 a 21:00	Turno de la tarde
9:00 a 21:00	Guardias de fin de semana
21:00 a 9:00	Guardias de noche

Durante la pasantía se realizaron un total de 510 horas distribuidas de la forma mostrada a continuación en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Detalle de horas servidas durante la pasantía en el QVSH

Semana	Horas servidas
1	52
2	40
3	40
4	64
5	45
6	57
7	72
8	52
9	40
10	48

2.5 Registro, análisis y presentación de la información

Durante el tiempo de pasantía se realizó una bitácora que registró el tiempo de entrada y salida del hospital, el servicio donde se estuvo y los casos que se vieron ese día. De cada caso se anotó el nombre, edad, raza, sexo, motivo de consulta, diagnóstico, tratamiento y anotaciones adicionales al caso si lo requería.

Toda la información de los casos vistos durante la pasantía se encontraba disponible en los expedientes físicos, los resultados de exámenes laboratoriales y de imagenología estaban en correos electrónicos y las imágenes de la unidad de diagnóstico por imágenes estaban disponibles en línea.

De los casos vistos durante el servicio de oncología se seleccionaron dos, de los cuales se registró la información de forma detallada tomada de los expedientes físicos, correos electrónicos y repositorio en línea.

2.6 Cronograma

La programación de las actividades realizadas durante la pasantía se puede ver reflejada en el siguiente cronograma (Figura 1).

Abril						
Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
11	12	13	14	15	16	17
Oncología					Fin de semana	
	Turno de Tarde					
18	19	20	21	22	23	24
Oncología						
		Turno de Tarde				
25	26	27	28	29	30	1
Oncología						
Turno de Tarde						
Mayo						
2	3	4	5	6	7	8
Oncología					Fin de semana	Fin de semana
	Turno de Tarde					
9	10	11	12	13	14	15
Medicina Interna						
		Turno de Tarde		Turno de Tarde		
16	17	18	19	20	21	22
Medicina Interna					Guardias de Noche	
Turno de Tarde				Turno de Tarde		
23	24	25	26	27	28	29
Guardias de Noche						
Junio						
30	31	1	2	3	4	5
Cirugía					Fin de semana	
				Turno de Tarde		
6	7	8	9	10	11	12
Diagnóstico por Imágenes						
	Turno de Tarde					
13	14	15	16	17	18	19
Guardias de Noche					Fin de semana	

Figura 1. Detalle del cronograma de la pasantía en el QVSH

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Rotación en el servicio de medicina interna

En la rotación de medicina interna se atendieron consultas en conjunto con los residentes Carolina Arenas DVM, PhD, MRCVS, Katie McCallum BVM&S, PGCertSAM, MRCVS, Andre Kortum BVSc, MANZCVS (SAM), MRCVS y con el médico veterinario Mark Reading MA, VetMB, PhD, CertSAC, CertSAD, MRCVS. Como se mencionó anteriormente en este servicio se atendió con citas previas y solo el médico Mark Reading atendía las consultas de dermatología. Solo en algunas ocasiones, se recibían casos sin cita previa, ya que eran emergencias, pero eran casos referidos y previamente los médicos de la unidad habían aceptado tomar el caso.

Durante esta rotación se participó en el abordaje de 22 casos de los cuales 16 fueron perros y seis gatos (Cuadro 3).

Cuadro 3. Pacientes vistos durante la rotación de medicina interna

Especie / Edad	Diagnóstico
Canino / 5 años	No se logró determinar.
Canino / 5 años	Trombocitopenia inmunomediada
Felino / 9 años	Patología hepática, efusión pleural
Felino / 4 años	Bypass ureteral subcutáneo (SUB)
Felino / 10 años	Cardiomiopatía dilatada
Felino / 3 años	Bypass ureteral subcutáneo (SUB)
Canino / 7 años	Leiomioma vesical
Canino / 5 años	Histiocitoma- insuficiencia cardíaca
Canino / 3 años	Anemia inmunomediada
Felino / 4 años	Asma felina – neumonía
Canino / 11 años	Disnea
Canino / 11 años	Pólipo rectal
Canino / 2 años	Disfagia
Canino / 10 años	Anemia inmunomediada
Canino / 10 años	Cardiomiopatía dilatada
Canino / 13 años	Pancreatitis
Canino / 2 años	Dermatopatía generalizada isquémica-endocrino
Felino / 12 años	Pioderma facial - reacción al carbimazole
Canino / 9 años	Mastocitoma
Canino / 2 años	Alergia alimentaria
Canino / 3 años	Alergia alimentaria
Canino / 12 años	Linfoma epiteliotrópico

Del total de casos 14 se atendieron por primera vez y ocho fueron para una revisión. Como se observa en la Figura 2, la mayor cantidad de casos de perros atendidos se presentaron en el servicio de dermatología, seguido por los sistemas hematológico, cardiovascular, endocrino, gastrointestinal y con solo un caso respiratorio, nefrouinario y en caso no se logró llegar al diagnóstico.

En el de los gatos, la mayor cantidad fue representada por los casos nefrouinarios seguidos por cardiovascular, dermatología, respiratorio y hepático. Los casos de neurología y oncología eran atendidos por los otros servicios, razón por la cual no están representados en los casos vistos.

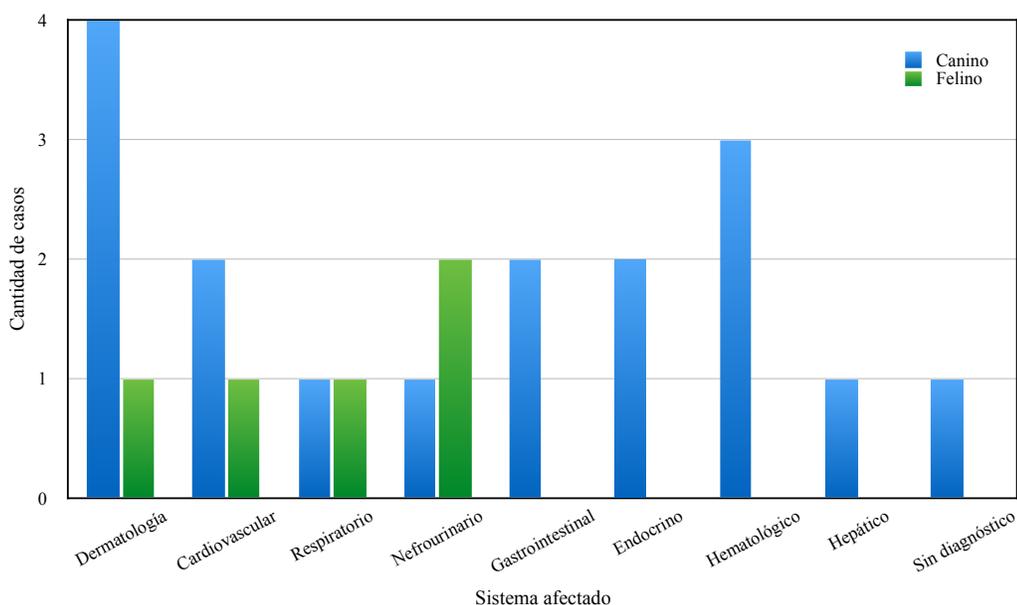


Figura 2. Distribución de casos de acuerdo con el sistema afectado (n=22)

Los métodos diagnósticos variaron dependiendo del sistema afectado y al sistema en estudio. Dados los complejos que son los casos de piel, los exámenes diagnósticos variaron desde raspados, improntas de lesiones, cultivo de oídos y biopsias de piel hasta medición de ACTH, T₄, TSH y de IgE.

Hubo dos casos que posteriormente fueron referidos a oncología, pues consistían en un paciente con mastocitomas subcutáneos y otro con linfoma epiteliotrópico que fue primero abordado como una patología de piel de origen no oncológico.

Los casos de hematología se diagnosticaron realizando hemograma y un panel de serología para enfermedades infecciosas que incluían detección de antígeno para *Angiostrongylus vasorum*, *Borrelia*, PCR de *Babesia*, *Ehrlichia* y *Anaplasma* spp. De acuerdo con Willard y Tvedten (2012) la trombocitopenia inmunomediada es frecuentemente diagnosticada por

descarte de las otras causas y por su respuesta a la terapia inmunosupresora, lo que justifica el abordaje que se le dio a estos casos.

En los casos endocrinos, un paciente tenía sospecha de pancreatitis por lo que le hicieron la medición de lipasa mediante el método de 1-2-O-dilauril-rac-glicerol-3-glutárico-(6'-metilresorufina)-éster (DGGR lipasa). De acuerdo con Graca y colaboradores (2005) la única prueba altamente específica y sensitiva para el diagnóstico de pancreatitis es la medición de la inmunoreactividad de la lipasa pancreática canina (cPLI), que tiene diferentes métodos para realizarse entre los cuales están la prueba estándar 1,2-diglicérido (DiG) y la hecha en este caso DGGR lipasa. La prueba DGGR lipasa tiene una sensibilidad del 93% y especificidad del 53% la cual es mucho mejor al 60% y 73% correspondientes que posee la prueba estándar de lipasa 1,2 DiG (Graca et al., 2005).

El otro caso endocrino fue un canino con problemas dermatológicos recurrentes y que tras hacerle varios exámenes de piel y no tener ningún diagnóstico, se decidió abordarlo como un caso endocrino. A este paciente se le realizó hemograma, químicas sanguíneas (urea, creatinina, glucosa, proteína total, albúmina, globulina, ALT, y ALP), prueba de estimulación con ACTH, medición de T₄ y TSH, urianálisis, improntas de las lesiones en piel, radiografías de tórax y ultrasonido abdominal, medición de presión arterial y biopsias de piel.

Cuando se participó en el abordaje de este caso, al paciente se le estaba al realizando una segunda prueba de estimulación con ACTH, pues con el resultado de la primera no se había podido llegar a un diagnóstico. Esta prueba se realiza para confirmar un hipoadrenocorticismo e hiperadrenocorticismo iatrogénico, pero no diferencia entre un tumor adrenal y un hiperadrenocorticismo dependiente de la pituitaria (Willard y Tvedten, 2012).

Entre los casos vistos del sistema urinario se encontraron dos gatos que contaban con un dispositivo de Sistema bypass ureteral subcutáneo (SUB) el cual es indicado para obstrucciones ureterales cuando la colocación del stent ureteral no es posible o ha fallado y cuando las estructuras ureterales están ubicadas muy proximales al riñón (Defarges et al., 2013). Estos pacientes se presentaron a su cita de revisión cada tres meses para realizar el flush del sistema guiado por ultrasonido. Como parte de esta revisión se tomó una muestra del sistema para realizar un urianálisis y un cultivo.

Los dos casos vistos por afección de sistema gastrointestinal fueron diagnosticados mediante diferentes herramientas, para uno se hizo una proctoscopia y para el otro una fluoroscopia. La proctoscopia está indicada para pacientes con signos crónicos del colon o del recto (Willard, 2001) y en este caso se logró dar con el diagnóstico de pólipos rectales.

El segundo paciente presentaba regurgito y por esta razón, se le realizó una fluoroscopia con contraste; sin embargo, todo fue normal. De acuerdo con Thrall (2013) la fluoroscopia con contraste evalúa la formación del bolo, el movimiento de la faringe y lengua, y la función cricofaríngea, lo que justificó su elección para el diagnóstico.

Los pacientes que ingresaron por afecciones del sistema respiratorio, fueron evaluados mediante una radiografía de tórax y aquellos por patologías del sistema cardiovascular fueron evaluados mediante un ecocardiograma.

El caso de afección del sistema hepático fue de un gato, el cual se evaluó mediante químicas sanguíneas, hemograma y ultrasonido.

3.2 Rotación en el servicio de cirugía

En la rotación de cirugía se participó de cirugías en conjunto con el residente Andrew Murdoch BVM&S, GPCertSAS, PGCert(SAS), MRCVS y el diplomado europeo Jon Hall MA VetMB ,CertSAS, DipECVS, MRCVS. También se tuvo la oportunidad de asistir a dos cirugías ortopédicas a cargo de la diplomada europea Heidi Radke DrMedVet, DipECVS, MRCVS.

Los pacientes eran preparados por el equipo de anestesia en la sala de anestesia, la cual estaba afuera de los quirófanos. Allí los pacientes eran pre medicados y se les realizaba la preparación pre quirúrgica. Luego eran llevados al quirófano correspondiente, donde se inducían y se conectaban a la máquina de anestesia inhalatoria y a los monitores. La anestesia era llevada a cabo por los residentes de la unidad de anestesia.

El hospital contaba con cuatro quirófanos de tejidos blandos y uno de cirugía ortopédica. Las cirugías donde la pasante participó se detallan en el Cuadro 4. Fueron siete cirugías en su totalidad, cinco de tejidos blandos y dos del área de ortopedia.

Cuadro 4. Procedimientos realizados durante la rotación de cirugía

Especie / Edad	Procedimientos realizados
Canino / 9 años	Mastectomía derecha
Felino / 7 años	Reparación prolapso rectal, laparotomía exploratoria con colocación de stent en ducto biliar.
Canino / 10 años	Amputación miembro anterior derecho
Canino / 8 años	Rinoscopía y resección del plano nasal
Canino / 4 años	Colocación de un sistema artificial de esfínter uretral (AUS)
Canino / 2 años	Osteotomía correctiva para nivelación del plato tibial (TPLO)
Canino / 4 años	Artroscopía en la articulación del codo

De todas estas cirugías resalta la colocación del sistema artificial de esfínter uretral (AUS) pues es un procedimiento bastante avanzado. El sistema AUS es un método muy novedoso

que de acuerdo con el sitio web de Norfolk Vet Products (2011) está diseñado para animales de compañía para un alivio a largo plazo de la incontinencia urinaria que no responde a manejo médico.

3.3 Rotación en el servicio de diagnóstico por imágenes

Durante la rotación de diagnóstico por imágenes se participó en el abordaje de los casos en conjunto con la residente Marie-Aude Genain DrMedVet, MSc, MRCVS y con la diplomada europea Heike Rudolf DrMedVet, DVR, DipECVDI, MRCVS. El protocolo por seguir con estos pacientes es la sedación y en los casos de la toma de una tomografía computarizada (TAC) o resonancia magnética (MRI), la anestesia de los pacientes.

Normalmente se utilizaba medetomidina en combinación con butorfanol, sin embargo, podían existir variaciones a este protocolo. En el caso de la toma del TAC o MRI los pacientes se premedicaban con alfentanilo, inducían con propofol y se mantenían con isoflurano.

En el tiempo en el que se rotó por este servicio se participó en la realización de exámenes diagnósticos en 22 casos. Los diferentes exámenes se pueden observar en la Figura 3, siendo el ultrasonido abdominal el que se hizo en mayor cantidad y en menor cantidad están la fluoroscopia, una resonancia magnética y un ultrasonido de un miembro anterior en su parte distal. En repetidas ocasiones, mientras se hacía el ultrasonido abdominal, se tomaron aspirados con aguja fina de linfonodos, bazo e hígado.

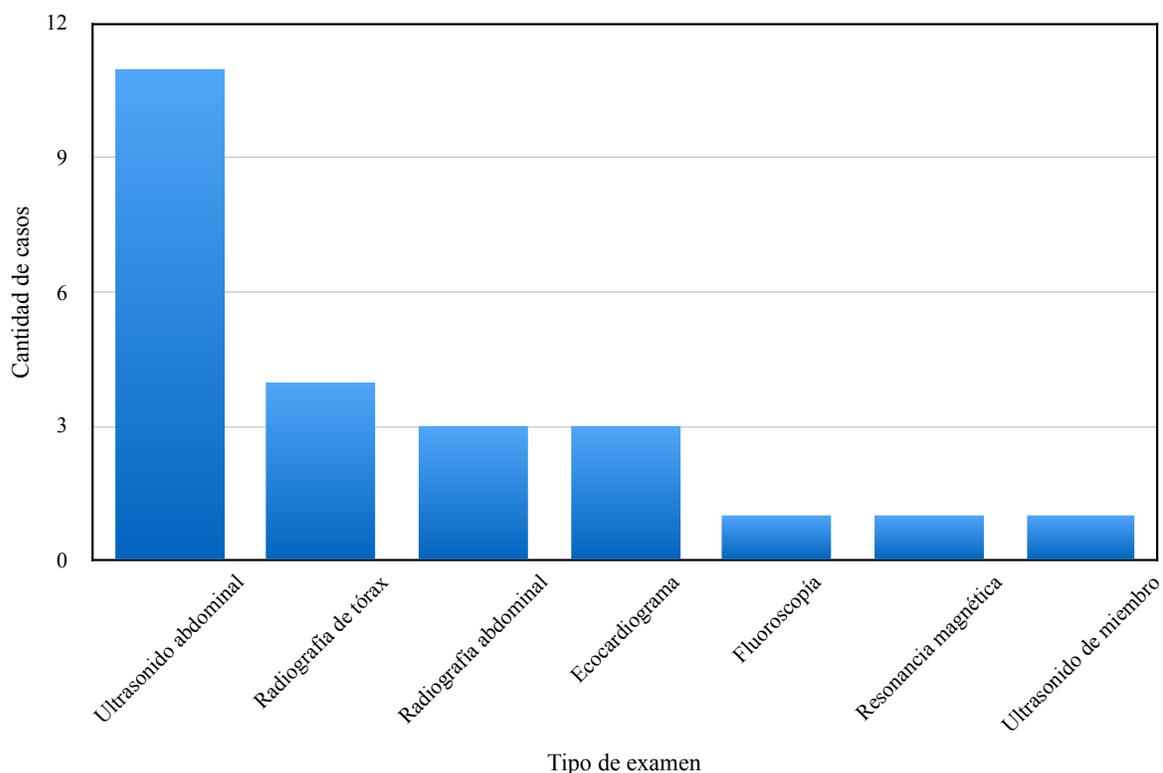


Figura 3. Distribución de casos de acuerdo con el sistema afectado (n= 22)

3.4 Guardias

Durante las guardias de fin de semana, noche y los turnos de la tarde se trabajó en conjunto con los internos Anna Cronin DVM, GPCert (SAS), MRCVS, Charles Pittaway BSc (Hons), BVSc, MRCVS, Dawn Sutton BVSc, MRCVS, Victoria Argent BVetMed MRCVS y Anna Riu Vicente MVSc, MRCVS.

Durante esta parte de la pasantía se trabajó con los pacientes internados y ocasionalmente se atendían consultas durante los fines de semana. A los pacientes internados en las salas, se les administraban los medicamentos a las horas correspondientes escritos en las hojas de tratamientos. El único medicamento que no podía ser administrado por parte de los externos era la insulina.

Además se realizaron los procedimientos de enfermería que eran muy variados, entre ellos tomar parámetros, hacer fisioterapia, cambiar la recumbencia, aplicar terapia de frío, nebulizar pacientes, palpación abdominal para drenar la vejiga, drenar el contenido de las sondas urinarias, alimentar a los animales con sonda o estimular la alimentación, hacer flush de vías intravenosas, medición de presión arterial, revisión de vendajes, medición de glicemia, realizar infusiones de medicamentos, cambiar fluidos intravenosos y sacar a pasear a los perros.

Durante estas guardias se trabajaba ocasionalmente en la unidad de cuidados intensivos (ICU), en la cual las tareas variaban dependiendo del cuidado que el paciente requiriera. Las tareas en esta unidad podían ir desde realizar los procedimientos de enfermería, los cuales tenían una mayor frecuencia hasta administrar medicamentos al paciente, realizar diálisis peritoneal y monitorear al paciente por convulsiones, distrés respiratorio o durante una transfusión sanguínea.

3.5 Rotación en el servicio de oncología

En la rotación de oncología se atendieron consultas en conjunto con la residente Maja Arendt DVM, PhD, MRCVS y ocasionalmente con las diplomadas europeas Sarah Mason BVSc BSc, PhD, CertAVP (SAM), DipECVIM-CA (Oncology), MRCVS y Jane Dobson MA, BvetMed, DvetMed, DipECVIM-CA (IntMed, Oncol, RadOnc), MRCVS.

El servicio de oncología atendía consultas de lunes a viernes, especialmente durante el transcurso de la mañana; las tardes de lunes, miércoles y viernes eran reservadas para las radioterapias y las tardes de los martes y jueves para las quimioterapias. La persona a cargo de realizar la planeación y las radioterapia era Beth Robison (radioterapeuta).

3.5.1 Estadificación y grado histológico

El abordaje inicial a un paciente, el cual se sospecha que tiene cáncer, debe incluir un diagnóstico histológico/citológico, determinar qué tanto se extiende la enfermedad en el nivel local y distal e investigar cualquier complicación relacionada con el tumor que pueda afectar el pronóstico o la habilidad del paciente de tolerar la terapia (Dobson y Lascelles, 2011).

De acuerdo con Dobson y Lascelles (2011), tanto el grado histológico como la estadificación son igualmente importantes en determinar el pronóstico y el tratamiento, pues la etapa es un predictor fuerte de sobrevivencia y frecuentemente determina el tratamiento.

Según Withrow y colaboradores (2013) en ciertos tumores el grado de malignidad es predictivo de su comportamiento biológico; entre las características que se utilizan para evaluar el grado de malignidad están el grado de diferenciación, índice mitótico (número de mitosis por 10 campos de 400x), grado de pleomorfismo celular y nuclear, cantidad de necrosis, invasión, reacción del estroma, número y tamaño del nucléolo, celularidad y respuesta linfoide.

Cuando el grado de malignidad no se puede determinar mediante las características anteriores, se pueden utilizar otros exámenes como inmunohistoquímica, marcadores de proliferación, tinciones especiales, reacción en cadena de la polimerasa y citometría de flujo (Biller et al., 2016).

El grado del tumor puede correlacionarse con la sobrevivencia, tasa de metástasis, intervalo libre de enfermedad, frecuencia y velocidad de recurrencia local (Withrow et al., 2013). En el Cuadro 5 se pueden observar aquellas neoplasias, en las cuales se ha demostrado que el grado o características histológicas tienen significancia en el pronóstico.

Cuadro 5. Neoplasias con grados o características histológicas con significado pronóstico

Neoplasias con grados o características histológicas con valor pronóstico		
TIPO TUMOR	GRADOS DADOS	CARACTERÍSTICAS DE IMPORTANCIA
Mastocitoma, cutáneo (perro)	I, II, III 2-niveles: alto, bajo SQ: alto, bajo	Celularidad, nuclear: radio citoplasmático, morfología celular, índice mitótico, profundidad, necrosis, granularidad. Índice mitótico, cariomegalia, multinucleación, núcleos anormales. Índice mitótico <4, >5, invasión, multinucleación.
Mastocitoma, cutáneo (gato)	Bien y poco diferenciado, histiocítico	Pleomorfismo nuclear y celular, índice mitótico.
Linfoma	Bajo, intermedio, alto.	Arquitectura, índice mitótico, tamaño nuclear, morfología, inmunofenotipo B o T.
Melanoma dérmico	Bien y poco diferenciado	Índice mitótico $\geq 3/10$ hpf
Melanoma oral y en labio	Bien y poco diferenciado	Índice mitótico $\geq 3/10$ hpf
Melanoma uveal anterior	I-VI (o temprano, moderado, avanzado); benigno, maligno (perro)	Índice mitótico, extensión de la invasión
Sarcoma de tejidos blandos (perro)	1,2,3 o índice mitótico > 9*, índice mitótico <9*	Diferenciación, índice mitótico, necrosis.
Carcinoma pulmonar (perro)	1,2,3	Diferenciación, pleomorfismo nuclear, índice mitótico, necrosis, tamaño nucleolar, fibrosis, invasión.
Carcinoma pulmonar (gato)	Moderadamente y pobremente diferenciado	Organización, pleomorfismo, pulmonar e invasión vascular.
Carcinoma glándula mamaria (perro)	Sistema 1: bien, moderado y pobremente diferenciado Sistema 2: grados I, II, III	Invasión, diferenciación nuclear, respuesta linfoide. Formación tubular, pleomorfismo nuclear, índice mitótico, carcinoma simple vs otro, metástasis a linfonodo.
Carcinoma glándula mamaria (gato)	Sistema 1: bien, moderado y pobremente diferenciado. Sistema 2: grados I, II, III	Diferenciación, pleomorfismo celular, índice mitótico. Igual que el sistema 2 para perros.
Sarcoma sinovial	1,2,3 Histiocítico o no histiocítico Mixoma o no mixoma	Pleomorfismo nuclear, índice mitótico, necrosis CD18 ±. Abundante matriz mixomatosa
Osteosarcoma primario y metastásico (perro)	I-III	Pleomorfismo del tumor, mitosis, matriz del tumor, densidad celular, necrosis, invasión vascular.
Osteocondrosarcoma multilobular	1,2,3	Bordes, tamaño de lóbulos, organización, índice mitótico, pleomorfismo nuclear, necrosis.
Osteosarcoma mandibular	1,2,3	Pleomorfismo nuclear, índice mitótico, necrosis
Condrosarcoma apendicular	1,2,3	Pleomorfismo del tumor, mitosis, matriz del tumor, celularidad, necrosis, arquitectura.
Hemangiosarcoma	1,2,3	Diferenciación, pleomorfismo nuclear, índice mitótico, necrosis
Sarcoma esplénico nonlinfoide nonagiomatoso	Índice mitótico 0-9*, índice mitótico >9	Índice mitótico
Nódulos fibrohistiocíticos en bazo	1,2,3	Proporción del linfocitos y células multinucleadas, índice mitótico.
Carcinoma células transicionales	1,2,3	Variación citoplasmática y nuclear, posición del núcleo, tamaño y número nucléolos, mitosis.
Carcinoma de células escamosas	1,2,3	Diferenciación, índice mitótico, pleomorfismo nuclear, invasión, reacción estromal.

* suma de mitosis en 10 campos de 400x

Tomado de Withrow et al., 2013

Con anterioridad se mencionó que el sistema más utilizado en la oncología veterinaria para la estadificación es el TNM (T-tumor primario, N- la metástasis a los linfonodos, M- ausencia o presencia de metástasis lejana). Sin embargo, este sistema no se utiliza en la unidad de oncología del QVSH.

La estadificación es una parte esencial del diagnóstico oncológico y las pruebas que lo conformen, dependen de cada neoplasia pues estas poseen características específicas como la tasa de metástasis, vía de metástasis (hematógena o linfática), sitios de preferencia de metástasis, invasión local y signos paraneoplásicos, las cuales llevan a que cada una requiera ciertas pruebas para su correcta estadificación.

En la Guía de Oncología de la American Animal Hospital Association (AAHA) del presente año vienen indicadas las pruebas para la correcta estadificación de las neoplasias más comunes en perros. En el Cuadro 6 se pueden observar estas pruebas y los factores negativos de pronóstico para dos tumores caninos.

Cuadro 6. Pruebas para estadificación y pronóstico de dos neoplasias caninas

CUADRO 1

Neoplasias comunes en perros

Tipo tumor	Localización común	Comportamiento	Pruebas para estadificación
Carcinoma del saco anal	Saco anal	Localmente agresivo, excisión completa difícil debido a la proximidad con el esfínter anal. Índice metastasis es altamente variable, <40% a >90%. Metástasis al linfonodo es visto más comúnmente y más temprano que sistémico (hígado, hueso, pelvis, pulmón).	Calcio ionizado. Radiografías torácicas: 3 vistas. Ultrasonido abdominal/ tomografía computarizada de tórax.
Linfoma	Multicéntrico (linfonodo, hígado, bazo). Piel Mucocutáneo Sistema nervioso central Hueso	Considerado una enfermedad sistémica con la excepción del linfoma epiteliotrópico que puede ser localizado en sitios primarios (piel oral) y algunos extranodales pero todos los linfomas tienen el potencial de diseminarse. Algunas formas pueden ser indolentes y progresar lentamente (bazo o linfonodo).	Radiografías torácicas: 3 vistas. Ultrasonido abdominal. Inmunofenotipo. Histopatología (citologías cuestionables, linfonodo solitario, linfonodos que crecen lentamente, deseo de información histológica más detallada). Imagenología avanzada (CT/MRI si hay sospecha de involucramiento del sistema nervioso central).

CUADRO 1 (extensión)

Tratamiento	Pronóstico	Pronósticos negativos conocidos
<u>Tumor primario</u> Cirugía con preservación de continencia fecal es la mejor opción. Radioterapia como adjuvante si la resección si se sospecha o se sabe que fue incompleta. Radiación primaria (intento curativo o paliativo) puede proveer un buen control local para un tumor que no puede removerse. <u>Tratamiento sistémico</u> No se ha probado que beneficie la supervivencia. Quimioterapia basada en carboplatina. Quimioterapia basada en mitoxantrona. Fosfato de toceranib AINEs Quimioterapia metronómica Bifosfonatos para hipercalcemia	Perros con metástasis avanzada sistémica generalmente tienen tiempo de supervivencia < 1 año. Perros con intervención quirúrgica pueden sobrevivir de 1,4 a >3 años y pueden ser curados. Impacto de enfermedad local y en linfonodo en calidad de vida sucede temprano en el proceso.	Tamaño grande del tumor Ulceración de piel Metástasis a linfonodo Alto grado histológico Invasión histológica vascular o linfática Índices de elevación en la proliferación Falta de expresión de receptor de hormona en tumores malignos puede estar asociado a un peor pronóstico. Sarcomas están asociados a peores resultados que carcinomas.
Solo prednisolona Quimioterapia con un solo agente. Quimioterapia con múltiples agentes. CHOP Anticuerpos monoclonales (células T y B) ±transplantación de médula ósea. ±radiación de medio cuerpo	Prednisolona sola: tiempo medio de supervivencia 2 meses. Un solo agente: respuesta y durabilidad altamente variable, pero < 1 año. Protocolos CHOP: tiempo de supervivencia aproximadamente 1 año. Transplantación de médula ósea y radiación pueden ser agregadas pero se desconoce su beneficio.	Hipercalcemia. Metástasis sistémica (no nodal). Tamaño > 10cm ³

Tomado de Biller et al., 2016

En tres casos que fueron remitidos al QVSH por carcinoma de saco anal, se procedió en dos de ellos a realizar ultrasonido abdominal, radiografía torácica, citología del linfonodo aumentados de tamaño y químicas sanguíneas; en el otro caso se hizo un abordaje un poco diferente, ya que el animal había sido diagnosticado un año atrás y fue remitido muy tarde por lo que la sospecha de que la enfermedad había avanzado, era muy grande.

Por esta razón, al tercer paciente se le hizo una tomografía computarizada de tórax y abdomen, la cual reveló metástasis en múltiples órganos. En los casos de linfoma remitidos al hospital, el abordaje diagnóstico incluyó ultrasonido abdominal, radiografía torácica, citologías de linfonodos aumentados de tamaño e inmunotipificación; en algunos se hizo citología de hígado y bazo y solo en uno incluyó aspirado de médula ósea. Las pruebas para la estadificación realizadas en estos casos corresponden a los recomendado por la Guía de Oncología de la AAHA.

Como se mencionó anteriormente, si bien depende de cada tumor si la estadificación clínica o el grado histológico tendrán más peso sobre el pronóstico y el tratamiento, la regla general en el QVSH es que el grado histológico dicta el tratamiento. Hay tumores, como por ejemplo el melanoma, en el cual por la dificultad existente de determinar su grado de malignidad, el tratamiento es determinado por la estadificación clínica así como hay otras neoplasias como el linfoma, en el cual el tratamiento se establece en su mayor parte por el inmunofenotipo del tumor.

3.5.2 Terapias para el tratamiento médico del cáncer

3.5.2.1 Radioterapia

La radioterapia forma parte de las múltiples modalidades terapéuticas que se empleaban en la unidad de oncología. Esta suele usarse para muchos tumores sólidos de los cuales es imposible obtenerse márgenes libres en la cirugía o aquellos que se encuentren en el encéfalo que requieran de un neurocirujano muy experimentado pues son cirugías técnicamente muy difíciles (Dobson y Lascelles, 2011; Marcinowska et al., 2015).

La mejor forma de alcanzar la cura de un tumor es siempre con un abordaje lógico y planeado previamente, especialmente cuando se quiere utilizar un tratamiento multimodal (Dobson y Lascelles, 2011). Siguiendo lo que las diferentes literaturas recomiendan, es que la radioterapia lleva un proceso de planeación previo el cual integra el acelerador lineal con la tomografía computarizada tomada anteriormente.

De esta forma, el radioterapeuta puede tomar la tomografía y haciendo uso de un software especializado para ello, realiza un planeamiento y así el paciente es movido dependiendo de lo que el programa indique para asegurar que este reciba el tratamiento más preciso posible (Withrow et al., 2013). En la unidad de oncología del QVSH se utilizó el Addenbrookes Hospital Radiation Planning System (Figura 4) y la planeación se hizo para todos los tumores excepto para algunos tumores superficiales en piel.

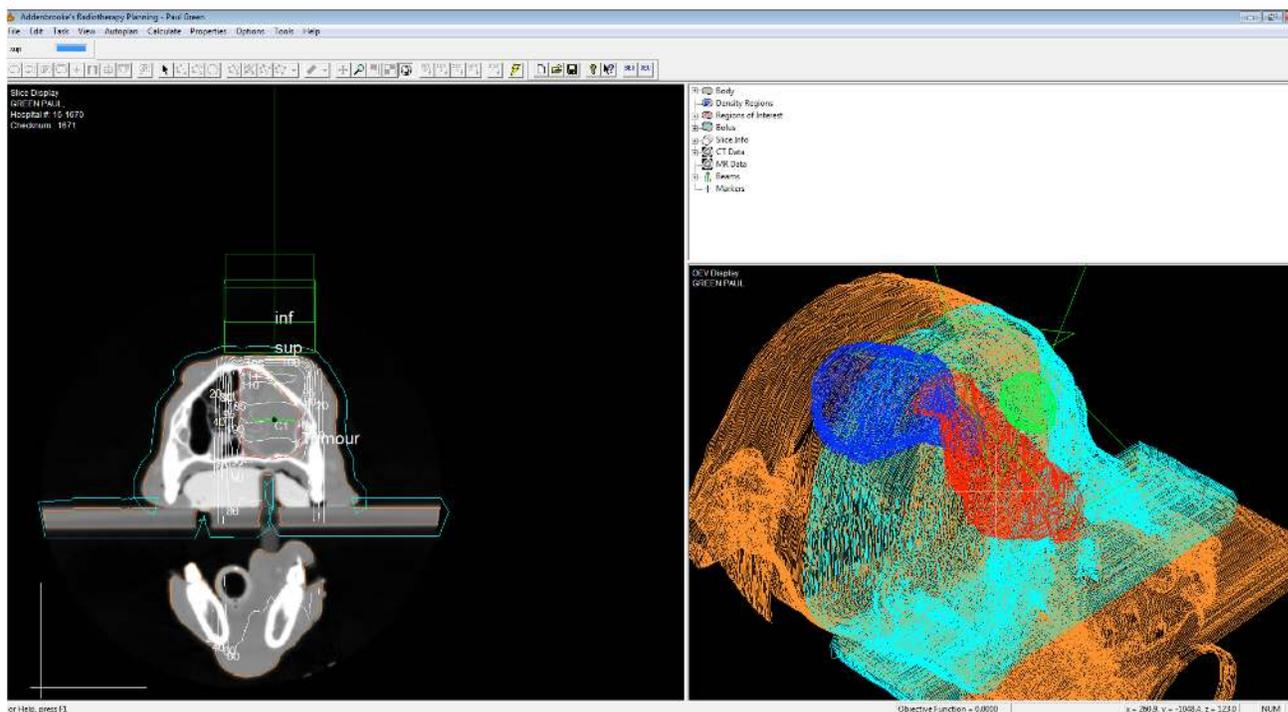


Figura 4. Captura de pantalla del Addenbrookes Hospital Radiation Planning System que ejemplifica la planeación para un carcinoma nasal en un labrador

Se utilizan varios protocolos dependiendo de si el tratamiento es paliativo o intensivo, si es prequirúrgico o postquirúrgico. El protocolo más utilizado es el intensivo, el cual es de diez fracciones que se aplican en el horario Lunes-Miércoles-Viernes y se usa en los casos de carcinomas nasales y tumores en encéfalo.

En el caso de los tumores en miembros, normalmente, se utiliza cuatro fracciones, una vez a la semana. El paliativo consiste en cinco fracciones una vez a la semana.

Los pacientes estaban bajo anestesia durante la radioterapia. Cada animal se premedicó con alfentanilo clorhidrato y sulfato de atropina, se indujo la anestesia con propofol y se mantuvo con sevoflurano y una ventilación mecánica con presión positiva. Aquellos pacientes que se

encontraban muy ansiosos o estresados, se sedaron previo a la inducción con medetomidina clorhidrato y butorfanol.

El seguimiento de los pacientes se hizo dos semanas después de completada la radioterapia en el veterinario local y de seis a ocho semanas posterior en el QVSH.

Los efectos secundarios de la radioterapia se pueden clasificar en agudos y tardíos. De acuerdo con Dobson y Lascelles (2011) los tejidos que se dividen regularmente como la piel y la mucosa son aquellos tejidos de respuesta aguda y el cerebro, médula espinal y hueso que no se dividen regularmente, son aquellos de respuesta tardía. Entre los efectos agudos están eritema leve que puede progresar a descamación seca o húmeda y mucositis y entre los efectos tardíos están fibrosis, daño vascular, desmielinización y necrosis.

3.5.2.2 Quimioterapia

La quimioterapia es uno de los tratamientos principales que se utiliza en la unidad de oncología. Normalmente se hace martes y jueves, sin embargo, para los pacientes internados se podía hacer cualquier día de la semana.

Estos fármacos se encuentran en un grupo especial denominado fármacos citotóxicos, por lo cual es muy importante que tanto el médico como las personas que ayuden en el proceso, sigan las reglas establecidas para la administración y desecho de estos fármacos (Takada, 2003). La quimioterapia puede ser administrada vía intravenosa, intramuscular u oral; se dio vía intravenosa en la mayoría de los casos y se le entregaron tabletas a los propietarios para que se las dieran a los pacientes en la casa siguiendo el protocolo correspondiente.

Esta terapia se dio en una sala dedicada a este fin dentro de la unidad de oncología. Cuando se administraban medicamentos vía parenteral, estos eran cargados en una cámara de flujo laminar desde frascos adaptados para cargarlos en la jeringa sin el uso de agujas. El médico y la persona que lo asistía, debían usar la indumentaria protectora (guantes, batas, lentes), se colocaba una vía previamente y antes de administrar el quimioterapéutico, se hizo flush con salina estéril al 0.9% para asegurarse de la viabilidad de la vía intravenosa y posteriormente se administraba el medicamento.

Finalmente, se hacía otro flush para asegurarse que el quimioterapéutico no estuviera en la vía, la cual era finalmente removida. Siguiendo lo indicado por Takada (2003) todos los materiales eran echados en una bolsa para desechos citotóxicos y de último se removían los guantes, los cuales eran depositados en la misma bolsa, esta era cerrada y luego desechada en un basurero para desechos citotóxicos. Lo descrito previamente se usó para medicamentos como vincristina y doxorubicina pues la L-aspariganasa se diferenció de estos en que su aplicación fue vía intramuscular.

Los quimioterapéuticos como el masitinib, toceranib, prednisona, lomustina y ciclosfamida son de administración vía oral, por lo que eran entregados a los propietarios de los pacientes. Esto se hacía en un frasco ámbar de plástico, el cual llevaba una etiqueta blanca con las indicaciones de la dosis y frecuencia y una etiqueta amarilla alrededor de la tapa que indicaba que estos medicamentos eran citotóxicos. Además, se les entregó a los propietarios, un par de guantes para que no entraran en contacto directo con los medicamentos al momento de dárselos a sus mascotas.

3.5.2.3 Fototerapia dinámica (PDT)

La fototerapia dinámica (PDT) es un tratamiento para cáncer que usa una variedad de agentes fotosensibilizantes y fuentes de luz y se ha utilizado para tratar el carcinoma de células escamosas cutáneo en felinos. La PDT usa luz visible para activar estos agentes aplicados tópicamente en la lesión y que tienen preferencia por el tejido tumoral o tejido diana (Bexfield et al., 2008).

Durante la pasantía los pacientes que se trataron con esta terapia en esta unidad, fueron dos felinos diagnosticados con carcinoma de células escamosas en el plano nasal. Ambos fueron remitidos por clínicas locales y su reporte de histopatología fue enviado en el expediente.

Los dos pacientes llegaron el día anterior y permanecieron la noche internados, pues al día siguiente, se inició la aplicación de la crema con el agente fotosensibilizante desde la mañana. Ese mismo día se realizó la terapia y se dieron de alta el día siguiente.

Los casos para los cuales esta terapia está indicada, cómo se realiza y cuál es su pronóstico serán descrito con mayor detalle en la descripción del caso clínico de Mitt Mckone más adelante en este trabajo.

3.5.2.4 Vacuna melanoma

La neoplasia más común en la cavidad oral del perro es el melanoma y ha sido considerado como un tumor extremadamente maligno y con un alto grado de invasión local y alta propensión a hacer metástasis. Esta neoplasia tiene una gran diversidad en sus

comportamientos biológicos, lo cual dificulta su estadificación, pronóstico y tratamientos (Withrow et al., 2013).

De acuerdo con Ottnot y colaboradores (2013) actualmente la escisión quirúrgica es el tratamiento primario para melanomas orales controlados localmente pero, como se mencionó anteriormente, dado su alto potencial metastásico, se debe considerar otra terapia. Los reportes han fallado en demostrar una mejoría con la quimioterapia, razón por la cual se consideró la inmunoterapia (Ottnot et al., 2013).

La única vacuna disponible en el mercado para el tratamiento del melanoma oral es de la compañía Merial, su nombre es Oncept canine melanoma vaccine y fue inicialmente lanzada al mercado en el año 2007. Esta vacuna según recomendaciones de su casa comercial está indicada para perros con melanoma oral en etapas II y III y para los cuales el control local ha sido alcanzado (linfonodos locales negativos a invasión o linfonodos positivos, pero que fueron removidos quirúrgicamente o irradiados).

Esta vacuna se utilizó solo en un caso durante el mes de la rotación en oncología. El paciente fue un labradoodle de 14 años que presentó un melanoma oral; se le realizó una mandibulectomía unilateral y a los diez días se inició la terapia con la vacuna.

No hay muchos estudios que determinen si esta vacuna pueda extender el tiempo de sobrevivencia de estos pacientes. El estudio realizado por Ottnot y colaboradores (2013) concluyó que esta vacuna no mejoró el intervalo libre de progresión, intervalo libre de enfermedad ni la mediana de tiempo de supervivencia, lo cual difiere del estudio realizado por Grosenbaugh y colaboradores (2011) en el que los pacientes que recibieron la vacuna, sí tuvieron una mediana de tiempo de supervivencia mayor que los que no la recibieron. Además

de esto, en este caso, el paciente ya presentaba metástasis en tórax, por lo que no formaba parte de la población hacia la cual se proyecta el uso de la vacuna.

3.5.3 Casos en la rotación de oncología

Durante la rotación en la unidad de oncología se participó en el abordaje y tratamiento de 50 casos de los cuales 16 fueron de primer ingreso y 29 fueron para seguimiento o revisión de su terapia. Del total de casos vistos 45 fueron caninos y cinco felinos.

Henry y Higginbotham (2010) señalan que el cáncer es una enfermedad de animales seniles y que este aumento de riesgo a padecerlo es algo que está bien documentado en medicina humana y veterinaria. Al analizar la edad de los pacientes se puede observar en la Figura 5 que la mayor incidencia de tumores se encontró entre las edades de siete a nueve años en caninos y diez a 12 años en felinos.

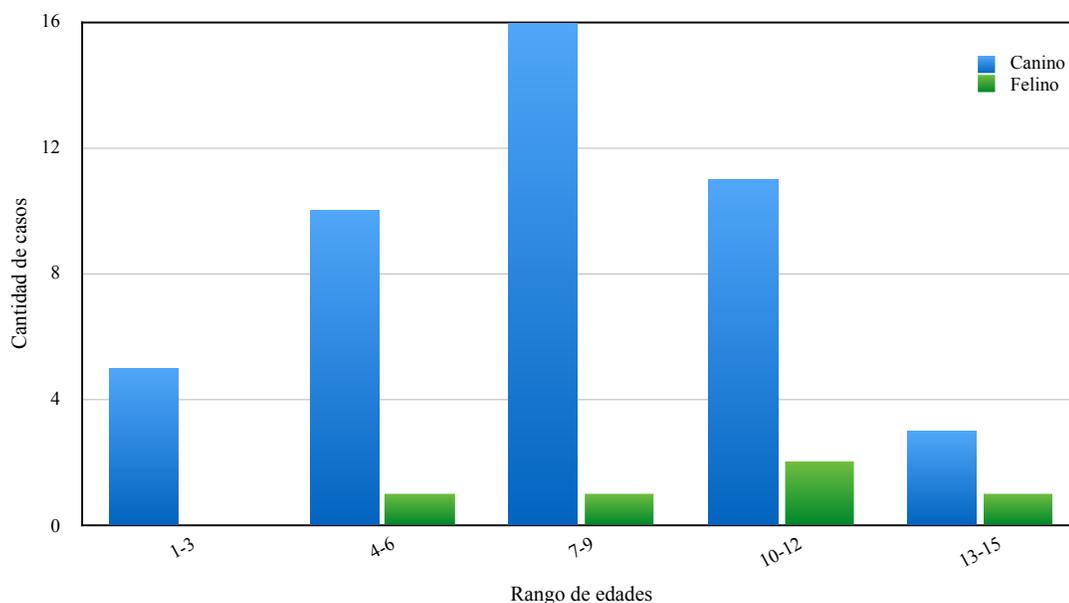


Figura 5. Distribución de pacientes del servicio de oncología de acuerdo con su edad (n=50)

De acuerdo con el estudio hecho por Fleming y colaboradores (2011) la frecuencia del cáncer como causa de muerte empieza a crecer desde los perros con un año de edad hasta alcanzar su pico a los diez años y luego baja entre los perros con edad más avanzada. En el caso de los gatos, la correlación positiva entre edad e incidencia de tumores es hasta la edad de diez años y la frecuencia se mantiene alta hasta los 12 años (Baba y Catoi, 2007).

Esto coincide con lo encontrado en este caso, pues en los perros el comportamiento de crecimiento de la presentación de neoplasias es similar al descrito por Fleming y colaboradores (2011) y en el caso de los gatos la mayor frecuencia de casos fue en la edad descrita por Baba y Catoi (2007).

Los 45 pacientes caninos se pueden clasificar en 20 razas, solo seis no tienen una raza definida. Como se observa en la Figura 6 las razas con la mayor representación fueron el labrador retriever seguido del cocker spaniel, labradoodle y el jack russel terrier.

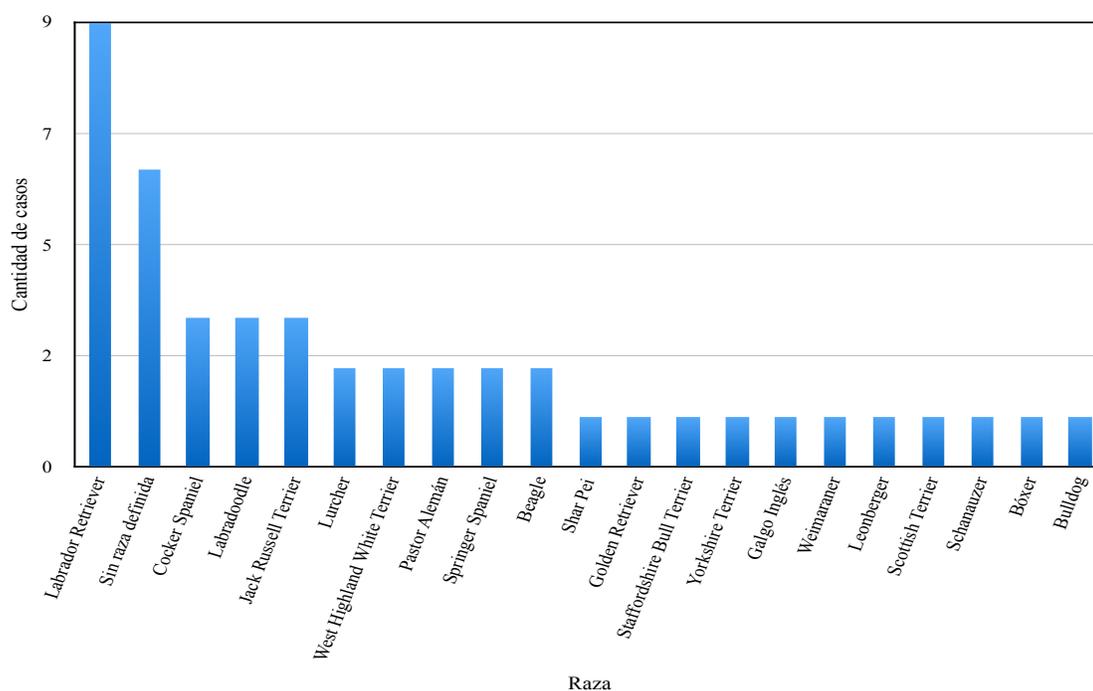


Figura 6. Distribución de caninos de acuerdo con la raza (n= 45)

De acuerdo con Dobson (2013) es bien reconocido que existen diferencias en el riesgo de ciertas razas en desarrollar determinados tipos de cáncer más que otros; sin embargo, hay pocos estudios epidemiológicos a gran escala de la incidencia de ciertos tipos de cáncer en la población canina que documenten la variación entre razas.

Es importante tomar en cuenta que esos estudios pueden dar información muy importante, pero sus resultados no pueden tomarse como definitivos pues dependen de la prevalencia de esa raza en la población en riesgo (Dobson, 2013). A pesar de que el Labrador Retriever no está entre las cinco principales razas que mueren por neoplasias, en el estudio realizado por Dobson un 31,2% murieron a causa de una neoplasia, lo cual sigue siendo un número considerable.

De los casos vistos en la unidad de oncología, el segundo grupo de perros con mayor incidencia de neoplasias fueron aquellos sin una raza definida; para los cuales no es posible encontrar un valor con qué comparar en la literatura pues estos estudios generalmente se realizan mediante una revisión en bases de datos de las cuales solo se incluyen perros de raza. Los gatos fueron en su mayoría de raza mixta (Figura 7), excepto uno de raza Turkish Van por lo que aplica la misma limitante para analizar el riesgo relacionado a la raza que en perros.

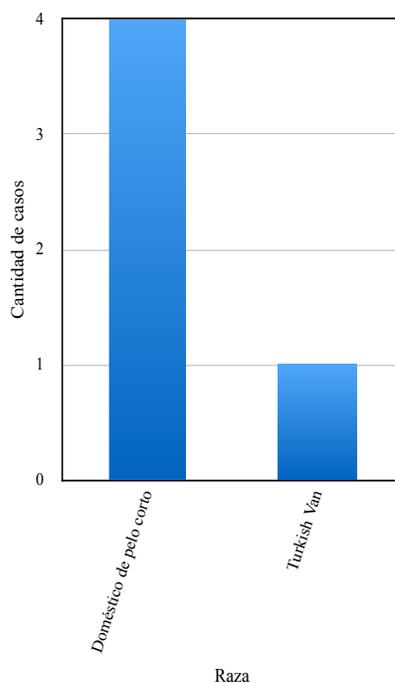


Figura 7. Distribución de felinos de acuerdo con la raza (n= 5)

En la Figura 8 se pueden observar las neoplasias en caninos que tuvieron una mayor incidencia en el servicio de oncología. De acuerdo con Dobson (2013) las neoplasias benignas con la mayor incidencia son histiocitoma, lipoma, adenoma y las malignas son mastocitoma, sarcoma de tejido blando, linfoma, osteosarcoma y carcinoma mamario.

Esto coincide con los hallazgos vistos durante la rotación pues el linfoma y mastocitoma están entre las neoplasias más diagnosticadas. Además se debe tomar en cuenta que si bien los tumores con mayor incidencia son benignos, el QVSH es un lugar de referencia por lo que lo más probable es que estos casos sean tratados en los veterinarios locales y no requieran la atención de un especialista.

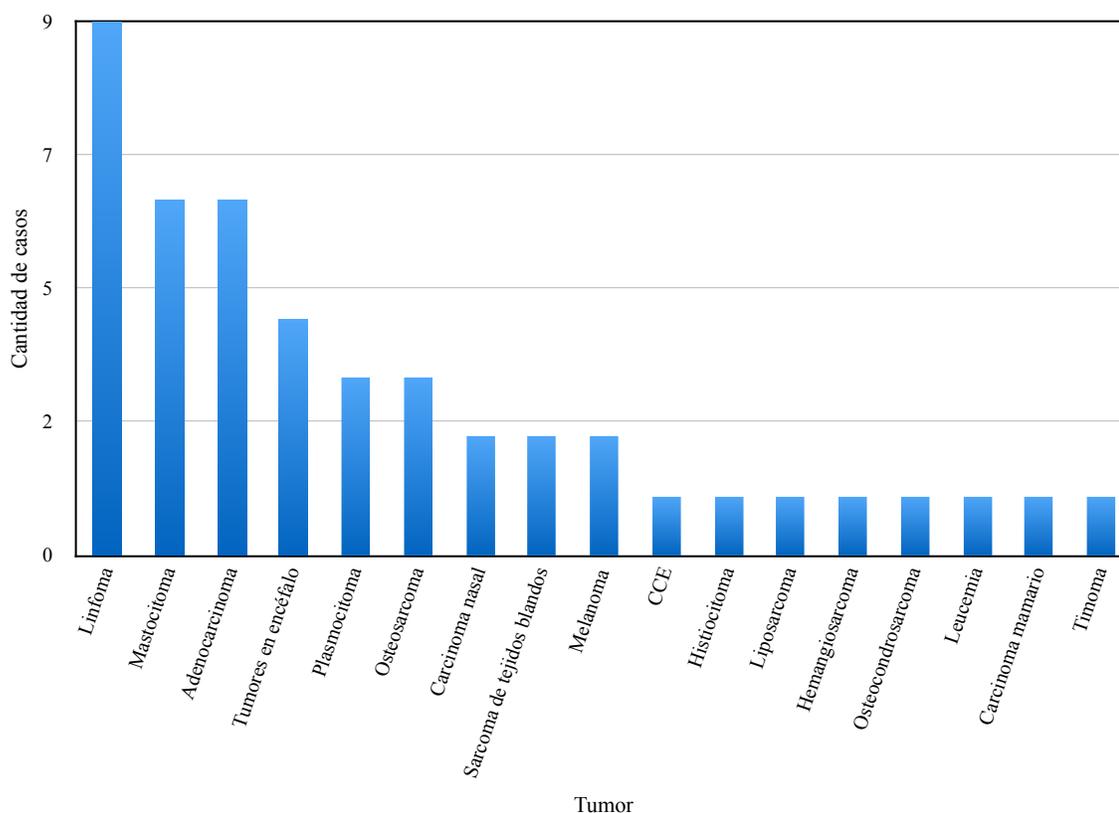


Figura 8. Incidencia de neoplasias en caninos vistas durante la rotación en oncología (n=45)

En el caso de los felinos en la Figura 9 se puede observar que las neoplasias más comunes fueron el linfoma y el carcinoma de células escamosas en plano nasal. Esto corresponde con lo señalado por Little (2011) y Henry y Higginbotham (2010) en que el linfoma es la neoplasia más común en felinos.

Por su lado el carcinoma de células escamosas (CCE) es uno de los tumores en piel más comunes en gatos y tienden formarse en áreas no pigmentadas o con poco pelo (Stell et al., 2001) razón por la cual el plano nasal es un sitio común para esta neoplasia.

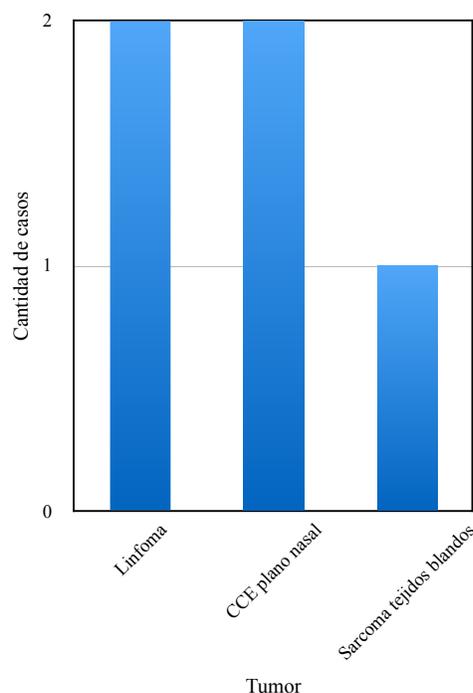


Figura 9. Incidencia de neoplasias en felinos vistas durante la rotación en oncología (n=5)

3.6 Descripción de casos

3.6.1 Caso clínico: Mitt Mckone

3.6.1.1 Anamnesis

Mitt Mckone es un felino de diez años, macho castrado, raza doméstica de pelo corto que fue referido al servicio de oncología del QVSH el 20 de abril del 2016 para evaluación del carcinoma pobremente diferenciado, previamente diagnosticado por su veterinario de cabecera. Cuando el veterinario lo evaluó observó que Mitt presentaba una lesión pigmentada en el plano nasal desde hacía un año pero que recientemente se había ulcerado y se volvió más invasiva.

En su visita al médico el día 11 de marzo, se hizo una biopsia de la lesión y se tomaron radiografías torácicas. El resultado de la biopsia fue un carcinoma pobremente diferenciado en

el plano nasal siendo el carcinoma de células escamosas el diagnóstico más probable y las radiografías no mostraron signos de metástasis pulmonar. Además Mitt había dado positivo a la prueba del virus de inmunodeficiencia felina (FIV) cuatro años atrás.

3.6.1.2 Abordaje inicial

Al examen físico general Mitt se mostró calmado pues sus propietarios lo habían sedado previamente por ser un gato muy nervioso. Sus parámetros fisiológicos estaban dentro de los límites normales. Su condición corporal fue de 8/9 y su peso de 8,5 Kg.

Al examinar su plano nasal se pudo observar una lesión ulcerada engrosada predominantemente en su lado derecho; fue difícil delimitar la extensión de la lesión y qué tan profunda se extendía.

3.6.1.3 Diagnóstico

La biopsia realizada por el médico de cabecera indicó que Mitt tenía un carcinoma pobremente diferenciado en el plano nasal y que el diagnóstico más probable era un carcinoma de células escamosas. Además se le realizaron radiografías del tórax en las cuales no hubo evidencia de metástasis pulmonar.

A su llegada al hospital, a Mitt se le realizó un hemograma (Cuadro 7) y químicas sanguíneas (Cuadro 8) para evaluar su estado general previo a la anestesia. Además se le hizo la prueba de inmunodeficiencia felina (FIV) y de leucemia felina (FeLV) (Cuadro 9).

Cuadro 7. Valores del hemograma de Mitt en su visita al QVSH

	Valores de Mitt	Unidades	Rango de referencia en felinos
Glóbulos rojos	6,84	10 ¹² /L	5-10
Hemoglobina	9,6	g/dL	8-15
Hematocrito	28,2	%	26-45
VCM	41,2	fL	39-55
HCM	14,0	pg	12,5-17,5
CHCM	34,0	g/dL	30-36
Reticulocitos	53,4	10 ⁹ /L	
% Reticulocitos	0,78	%	
Leucocitos	14,14	10 ⁹ /L	5,5-19,5
Neutrófilos	11,39	10 ⁹ /L	2,5-12,5
Linfocitos	1,3	10 ⁹ /L	1,5-7
Monocitos	0,61	10 ⁹ /L	0-1,5
Eosinófilos	0,85	10 ⁹ /L	0-1,5
Basófilos	0	10 ⁹ /L	0-0,5
Plaquetas	240,0	10 ⁹ /L	200-800
Proteína plasmática	82	g/L	60-80

Cuadro 8. Valores de las químicas sanguíneas de Mitt en su visita al QVSH

	Valores de Mitt	Unidades	Rango de referencia en felinos
Sodio	149	mmol/L	135-155
Potasio	3,9	mmol/L	3,8-5,6
Cloruro	118	mmol/L	110-127
Bicarbonato	18,6	mmol/L	18-24
Brecha aniónica	16	mmol/L	13-27
Urea	10,2	mmol/L	5,4-10,7
Creatinina	114	umol/L	56-153
Glucosa	7,9	mmol/L	3,9-5,8
Proteína total	84	g/L	56-78
Albumina	29	g/L	25-43
Globulina	55	g/L	24-47
Albumina:Globulina	0,5		0,8-2
Calcio	2,26	mmol/L	2-2,7
Fosfato	1,36	mmol/L	0,9-2,1
ALT	34	IU/L	17-62
ALP	28	IU/L	10-93

Cuadro 9. Valores de la inmunología de Mitt en su visita al QVSH

Prueba	Resultado de Mitt
FeLV	Negativo
FIV	Positivo

El reporte del Laboratorio de Patología Clínica de la Universidad de Cambridge indicó que Mitt presentaba una linfopenia debida probablemente a estrés y que la reacción al FIV fue débil pero positiva. Además indicaba que la hiperproteïnemia se debía a la hiperglobulinemia que probablemente es secundaria a una respuesta inflamatoria sistémica. La hiperglicemia reportada fue posiblemente causada por el estrés.

3.6.1.4 Tratamiento inicial del caso clínico

Se discutieron con los propietarios de Mitt las opciones de tratamiento que se tenían. Se les comunicó que el tratamiento con la fototerapia dinámica solo funciona para lesiones de poca profundidad y que en este caso era difícil delimitar la lesión.

La otra opción de tratamiento era la cirugía pero dado que Mitt era positivo a FIV y la recuperación de esta traía más riesgos al ser un procedimiento más invasivo, se decidió optar por la fototerapia dinámica sabiendo que esta terapia podía no tener resultados positivos y que en el futuro era posible el tener que hacer la cirugía.

Al día siguiente de que Mitt fue hospitalizado, se le inició la aplicación de la crema que contiene ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) sobre la lesión cada media hora por un período de cuatro horas previo a la fototerapia dinámica (Figura 10).



Figura 10. Mitt con la crema 5-ALA sobre la lesión previo a la PDT

Mitt fue sedado con acepromacina previo al inicio de la aplicación del 5-ALA para tranquilizarlo y facilitar su aplicación y además para evitar que lamiera la crema de su nariz. Esta crema es absorbida de manera selectiva por el tejido tumoral pues penetra la queratina dañada pero no el epitelio intacto. Luego de este período de aplicación de la crema, se procedió a sedar y anestesiarse a Mitt para proceder a la realización de la terapia.

El paciente se sedó con medetomidina, bupremorfina y se indujo con propofol. La anestesia se mantuvo con isoflurano y ventilación mecánica con presión positiva. La fototerapia se realizó utilizando la fuente de luz Lumacare LC122A (Figura 11) con una sonda de 630 nm, la cual irradió la lesión con una luz roja láser de 630 nm por nueve minutos a una distancia entre la punta de la sonda y la lesión de 1,5 cm (Figuras 12 y 13). Posteriormente se le realizó un bloqueo infraorbitario con bupivacaína para darle analgesia post terapia y así evitar que Mitt dejara de comer por el dolor.



Figura 11. Fuente de luz Lumacare utilizada en la PDT



Figura 12. Preparación previa a la PDT en el plano nasal de Mitt

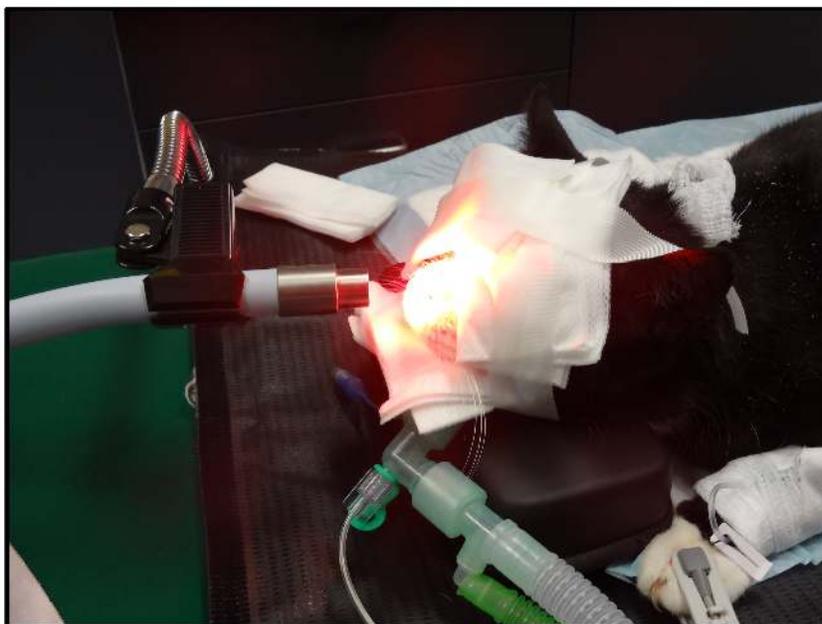


Figura 13. PDT en el plano nasal de Mitt

Mitt se mantuvo internado 24 horas más para observación. Al día siguiente como se muestra en la Figura 14 se observó un eritema marcado y él presentó un poco de estornudos mas esto era algo esperable.

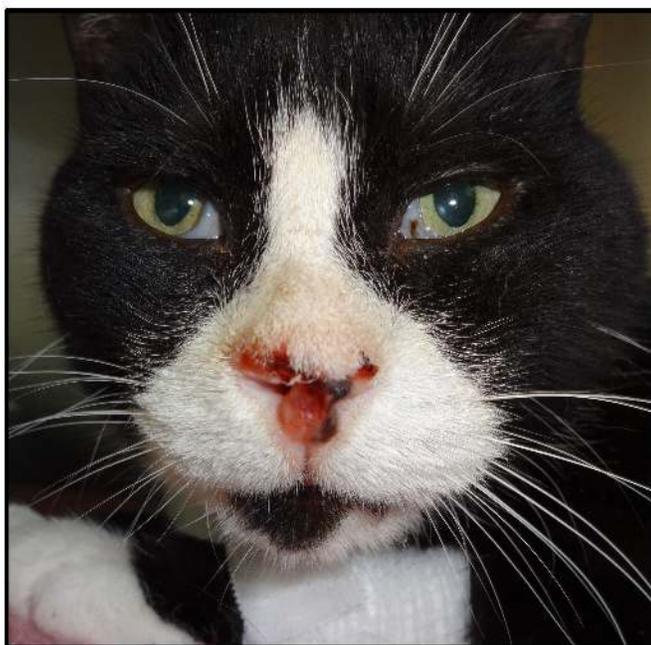


Figura 14. Mitt 24 horas después de la PDT

Como se había discutido inicialmente con los propietarios, dada la dificultad para delimitar la lesión, no se sabía con seguridad si este tratamiento iba a alcanzar la profundidad del tumor; además de que la histopatología indicaba que era un carcinoma poco diferenciado, el cual es un tumor un poco diferente al que se trata normalmente con esta terapia.

Por tal razón se decidió que la cita de seguimiento iba a ser dos semanas posteriores a la terapia y no al mes como usualmente se hace. Los propietarios de Mitt no se presentaron a la cita de revisión; sin embargo, enviaron fotos de Mitt al correo electrónico de la unidad de oncología.

La Dra. Jane Dobson observó que la lesión no había mejorado, por lo que habló con ellos y les comunicó que necesitaban presentarse a una nueva cita en el QVSH. Finalmente el 23 de junio se presentaron a la cita de revisión; este día Mitt fue revisado y se observó que la lesión, como se puede ver en la Figura 15, no había mejorado y que por el contrario había progresado centralmente y se había vuelto más invasiva. Por esta razón, se les recomendó la cirugía, la cual se realizó el día 27 de junio.

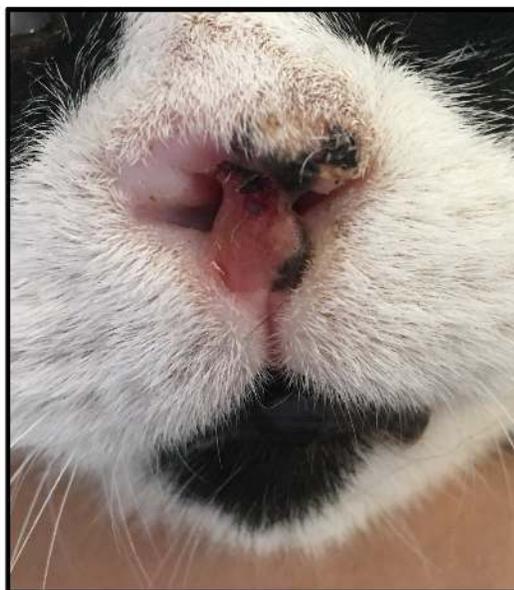


Figura 15. Mitt dos meses después de la PDT con una clara progresión de la lesión

3.6.1.5 Discusión del caso

En gatos el carcinoma de células escamosas afecta frecuentemente la piel o la conjuntiva palpebral, y puede darse simultáneamente en los párpados, pabellón auricular, nariz y labios. La lesión inicial puede estar ulcerada e inflamada a tal grado que enmascara su carácter neoplásico y retrasa que el paciente reciba el tratamiento adecuado (Maxie, 2007).

La clasificación clínica de los tumores felinos de origen epidermal de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud los divide dependiendo de su tamaño, invasión a linfonodos regionales y metástasis (ver Anexo 3). Los tumores superficiales clasificados como T_{is} , T_1 y T_2 pueden ser tratados con diferentes modalidades, entre ellas la cirugía, radioterapia, hipertermia, quimioterapia y plesioterapia (Bexfield et al., 2008).

Recientemente la fototerapia dinámica (PDT) ha sido utilizada para tratar carcinoma de células escamosas cutáneo en felinos (Stell et al., 2001). De acuerdo con Stell y colaboradores

(2001) "la fototerapia dinámica es un método de tratamiento de cáncer usando la interacción entre un agente fotosensibilizante, luz y oxígeno. El agente fotosensibilizante (o un precursor) es retenido preferencialmente por las células tumorales a una concentración más elevada que los tejidos sanos circundantes lo que lleva a una toxicidad selectiva. Después de un período de tiempo, la lesión es expuesta a luz de una determinada longitud de onda que corresponde a una absorción máxima de parte del agente fotosensibilizante. Después de su absorción este agente es transformado a una molécula excitada en estado triplete la cual puede tener dos reacciones. En una reacción se convierte en un radical libre de oxígeno altamente reactivo y en la otra se producen radicales libres. El producto de la primera reacción ha sido identificado como el que provoca mayor daño mientras que los radicales libres producen daños a en las membranas celulares que culminan en la muerte celular".

Si bien existen otras terapias para tratar estos tumores, la PDT es una de las que se ha utilizado en los últimos años para tratarlos, por no ser tan invasiva como las otras, por sus pocos efectos secundarios y por los grandes beneficios que puede traer. En el caso de Mitt hubo varios factores que se consideraron para recomendar esta terapia.

A pesar de que el reporte de histopatología del tumor lo describió como un carcinoma poco diferenciado, dada la localización (plano nasal), la especie animal (felino) y que la neoplasia está en un área no pigmentada, la doctora Jane Dobson tomó la decisión de tratarlo como un carcinoma de células escamosas, el cual era el principal diagnóstico diferencial.

Entre los otros factores por considerar estuvieron que Mitt había sido diagnosticado como FIV positivo cuatro años atrás, por lo que un procedimiento menos invasivo era más recomendable tomando en consideración de que se pudiera comprometer su sistema inmune.

Previo a la PDT a Mitt se le realizaron exámenes de sangre que incluían hemograma, bioquímicas sanguíneas y las pruebas de FeLV y FIV. Los resultados de estas pruebas mostraron una linfopenia leve e una hiperglobulinemia; ambas probablemente causadas por el FIV.

De acuerdo con Little (2011) la infección con este virus se puede dividir en cuatro fases; la fase clínica patente puede tardar de meses a años y en ella se podría dar una citopenia periférica de una o varias líneas celulares y además los gatos en esta etapa van a tener una proteína plasmática total y globulinas más elevadas que aquellos gatos no infectados. El resto de las pruebas arrojaron resultados normales, por lo cual se dio el visto bueno para la anestesia.

Como se explicó al inicio de esta sección, la PDT utiliza un agente fotosensibilizante, el cual mediante luz y oxígeno cambia a otros componentes, los cuales provocan el daño en el nivel celular. De acuerdo con Buchholz y Walt (2013) en la medicina veterinaria se han usados estos agentes vía oral, intravenosa o tópica.

Los que se usan de forma sistémica, tienen la desventaja de que provocan una fotosensibilidad generalizada, lo cual no sucede con los agentes tópicos, cuya principal limitación es que hay una difusión limitada hacia la profundidad de los tejidos.

En la medicina veterinaria se han utilizado varios agentes fotosensibilizantes dentro de los cuales se encuentra el ácido 5-aminolevulínico, el cual es utilizado tópicamente, porque ha mostrado hepatotoxicidad posterior a su administración intravenosa en gatos (Buchholz y Walt, 2013).

En la unidad de oncología del QVSH se utiliza solo aplicación tópica de esta crema, siempre considerando que es solo para tumores superficiales.

En la literatura veterinaria solo hay dos estudios previos sobre el uso de esta crema para PDT en gatos, el de Stell et al. (2001) y el Bexfield et al. (2008), ambos realizados por el mismo grupo de investigadores con pacientes del QVSH. Los otros estudios realizados han usado diferentes agentes fotosensibilizantes y fuentes de luz distintas (láser en lugar de LED).

Todos los estudios tienen en común un factor y es que han obtenido resultados insatisfactorios para aquellos carcinomas más invasivos. Lo anterior es probablemente lo que justifica la falla en la respuesta al tratamiento que tuvo Mitt.

En el estudio realizado por Bexfield y colaboradores (2008) se repitió la PDT en 22 gatos de 55 (población total del estudio) debido a recurrencia del tumor o a una respuesta incompleta al tratamiento. Esto fue algo que no se pudo realizar con Mitt pues los propietarios no se presentaron a la cita de revisión correspondiente; lo que no permitió una adecuada evaluación de la respuesta del tumor a la terapia. Para cuando se presentaron a la cita y se pudo evaluar el tumor, ya había progresado mucho y no estaba indicada una segunda sesión de PDT.

Finalmente al evaluar a Mitt dos meses después de que recibió la terapia, se tomó la decisión de realizar la cirugía para remover el tumor. La cirugía da un excelente control local del tumor y tiene varias ventajas sobre los demás tratamientos, entre ellas la capacidad de analizar los márgenes quirúrgicos, mayor disponibilidad en comparación con radiación y PDT, costo, un tiempo de tratamiento menor y un resultado cosmético aceptable (Kudnig y Séguin, 2012).

Según Kudnig y Séguin (2012) la resección del plano nasal es lo recomendado para carcinoma de células escamosas invasivos en perros y gatos. Dado que a la segunda revisión de Mitt se observó que el tumor había invadido el plano nasal hacia central, el tratamiento indicado fue la cirugía como se señaló anteriormente.

De acuerdo con Buchholz y colaboradores (2007) el intervalo libre de enfermedad más largo es en aquellos gatos tratados con cirugía (media de 594 días); sin embargo, un buen resultado cosmético y preservación de la función no siempre es posible con cirugía. Lo anterior justifica por qué el abordaje de Mitt fue el correcto al intentar una terapia menos invasiva y con mejores resultados cosméticos inicialmente y al ver que esta no tuvo el resultado deseado, se abordó con una terapia más invasiva, pero que a la larga, iba a tener mejores resultados.

3.6.2 Caso clínico: Brandy Castell

3.6.2.1 Anamnesis

Brandy Castell es un canino de ocho años, hembra castrada, cruce de bóxer y bulldog que fue referida al servicio de oncología del QVSH el 21 de abril del 2016 para evaluación de un posible linfoma diagnosticado previamente en su veterinario de cabecera.

Brandy se presentó a su médico el 17 de abril, pues llevaba dos semanas de presentar letargia, aumento en el consumo de agua y los propietarios palparon una masa en el cuello. A la revisión se confirmó que estos eran los linfonodos submandibulares, los cuales se encontraron aumentados de tamaño y lobulados.

Por esta razón se decidió realizar análisis sanguíneos (hemograma y químicas sanguíneas) y una citología de un aspirado del linfonodo submandibular. Estos resultados se observan en los Cuadros 10 y 11, en los que se muestra que Brandy presenta una linfopenia y una hipercalcemia.

Cuadro 10. Valores del hemograma realizado a Brandy el 17 de abril en su veterinario de cabecera

	Valores de Brandy	Unidades	Rango de referencia en caninos
Glóbulos rojos	8,43	$10^{12}/L$	5,5-8,5
Hemoglobina	17,1	g/dL	12-18
Hematocrito	62,43	%	37-55
VCM	74	fL	60-77
HCM	20,3	pg	19,5-24,5
CHCM	27,4	g/dL	31-34
Reticulocitos	-	$10^9/L$	
% Reticulocitos	-	%	
Leucocitos	8,65	$10^9/L$	6-17
Neutrófilos	7,36	$10^9/L$	3-12
Linfocitos	0,87	$10^9/L$	1-4,8
Monocitos	0,36	$10^9/L$	0,2-1,5
Eosinófilos	0,04	$10^9/L$	0-0,8
Basófilos	0,02	$10^9/L$	0-0,4
Plaquetas	435	$10^9/L$	200-500

Cuadro 11. Valores de las químicas sanguíneas realizadas a Brandy el 17 de abril en su veterinario de cabecera

Química medida	Valores de Brandy	Unidades	Rango de referencia en caninos
Sodio	143	mmol/L	138-160
Potasio	3,8	mmol/L	3,7-5,8
Nitrógeno ureico	5,0	mmol/L	2,5-8,9
Creatinina	121	umol/L	27-124
Glucosa	8,1	mmol/L	3,3-6,1
Proteína total	73	g/L	54-82
Albúmina	39	g/L	25-44
Globulina	33	g/L	23-52
Albúmina:Globulina	-		0,8-2
Calcio	3,56	mmol/L	2,15-2,95
Fosfato	1,33	mmol/L	0,94-2,13
ALT	53	IU/L	10-118
ALP	15	IU/L	20-150

En el reporte de la citología se describía que se encontró una alta proporción de linfocitos inmaduros, lo cual en conjunto con los signos clínicos era altamente sugestivo de linfoma.

3.6.2.2 Abordaje inicial

Al examen físico general, Brandy se mostró amigable, sus parámetros fisiológicos estaban dentro de los límites normales. Su peso era de 24,4 Kg. Al realizar el examen físico, se encontró que los linfonodos submandibulares estaban aumentados de tamaño y lobulados. El resto del examen físico fue normal.

3.6.2.3 Diagnóstico

Los exámenes realizados en el veterinario de cabecera de Brandy eran altamente indicativos de linfoma. A su llegada al hospital, a Brandy se le realizó una citología de aspiración de linfonodo submandibular y se tomó una muestra para realizar la citometría de flujo e inmunotipificación del linfoma.

Dado que tenía hipercalcemia previamente diagnosticada por su veterinario, los anestesistas decidieron que debían administrarse fluidos primero para ayudar a bajar el nivel de calcio antes de poder sedar a Brandy para realizar la imagenología correspondiente.

El mismo día cuando ingresó, se obtuvieron los resultados de la citología los cuales confirmaron el diagnóstico sospechado. Brandy se quedó internada por este tiempo con fluidos (cloruro de sodio al 0,9%) y al día siguiente fue sedada con medetomidina y butorfanol para realizarle radiografías torácicas y ultrasonido abdominal.

Durante el ultrasonido abdominal, se tomaron aspirados para citología de bazo, hígado y linfonodo sublumbar. Posteriormente a esto, se tomó la muestra para citología de médula ósea de la cresta ilíaca.

Este mismo día se obtuvieron los resultados de la citometría de flujo e inmunotipificación, los cuales indicaron que la población de células era homóloga y que fueron positivas a CD3, CD3-12 (marcadores de linfocitos T), CD4 (marcador de linfocitos T cooperadores), CD18 y CD45. Todo esto indicó que la patología de Brandy era un linfoma de células T de alto grado.

Los resultados de las radiografías indicaron un posible aumento de tamaño del linfonodo esternal y traqueobronquial y los del ultrasonido abdominal mostraron un aumento de tamaño de múltiples linfonodos en el abdomen y el bazo tenía una apariencia irregular.

Los resultados de las citologías mostraron que había una hiperplasia reactiva con probable infiltración neoplásica de linfocitos en el linfonodo sublumbar, infiltrado neoplásico de linfocitos en bazo, hígado y una leve infiltración en médula ósea. Todas estas pruebas llevaron al diagnóstico de un linfoma de células T estado V.

3.6.2.4 Tratamiento inicial del caso clínico

Mediante vía telefónica, se habló con los propietarios de Brandy y se les comunicaron los resultados de todas las pruebas realizadas y los posibles tratamientos. El mejor protocolo indicado en este caso era el LOP (lomustina, vincristina y prednisolona), tratamiento al cual los propietarios aceptaron que diera inicio lo más pronto posible.

El protocolo de tratamiento para Brandy se puede observar en el Cuadro 12. Las dosis de los quimioterapéuticos se calcularon con un área de superficie corporal de 0,84 m². El protocolo LOP incluye tres quimioterapéuticos: lomustina, vincristina y prednisolona. Este protocolo fue el establecido desde el inicio, pero recibió modificaciones a lo largo del tratamiento dependiendo de la respuesta de Brandy a la quimioterapia.

Cuadro 12. Protocolo LOP para el tratamiento de linfoma de células T de Brandy Castell

Número de semana / Fecha	Droga / Dosis
1. 22 abril 2016	Vincristina 0,58 mg IV Prednisolona 30 mg PO una vez al día
2. 28 abril 2016	Vincristina 0,58 mg IV Lomustina 50 mg PO Prednisolona 15 mg PO una vez al día
3. 5 de mayo 2016	Vincristina 0,58 mg IV Prednisolona 15 mg PO cada 48 horas
4. 10 de mayo 2016	Vincristina 0,58 mg IV Prednisolona 15 mg PO cada 48 horas
5. 17 de mayo 2016	Vincristina 0,58 mg IV Prednisolona 15 mg PO cada 48 horas
6. 24 de mayo 2016	Vincristina 0,58 mg IV Lomustina 50 mg PO Prednisolona 15 mg PO cada 48 horas
7. 31 de mayo 2016	Vincristina 0,58 mg IV Prednisolona 15 mg PO cada 48 horas
8. 07 de junio 2016	Vincristina 0,58 mg IV Prednisolona 15 mg PO cada 48 horas
9. 14 de junio 2016	Vincristina 0,58 mg IV Prednisolona 15 mg PO cada 48 horas
10. 23 de junio 2016	Vincristina 0,58 mg IV Lomustina 40 mg PO Prednisolona 15 mg PO cada 48 horas
11. 30 de junio 2016	Prednisolona 15 mg PO cada 48 horas
12. 07 de junio 2016	Vincristina 0,58 mg IV Prednisolona 15 mg PO cada 48 horas
13. 14 de julio 2016	Prednisolona 15 mg PO cada 48 horas
14. 21 de julio 2016	Vincristina 0,58 mg IV Lomustina 40 mg PO Prednisolona 15 mg PO cada 48 horas
15. 28 de julio 2016	Prednisolona 15 mg PO cada 48 horas
16. 04 de agosto 2016	Vincristina 0,58 mg IV Prednisolona 15 mg PO cada 48 horas
17. 11 de agosto 2016	Prednisolona 15 mg PO cada 48 horas
18. 18 de agosto 2016	Vincristina 0,58 mg IV Lomustina 40 mg PO Prednisolona 15 mg PO cada 48 horas
19. 25 de agosto 2016	Prednisolona 15 mg PO cada 48 horas
20. 01 de setiembre 2016	Vincristina 0,58 mg IV Prednisolona 15 mg PO cada 48 horas

Tomado de Protocolos de la unidad de oncología del QVSH

El protocolo dio inicio el día 22 de abril con la administración de 0,58 mg intravenosos de vincristina y con la prescripción de prednisolona, la cual fue parte de su medicación durante todo el tratamiento. Brandy permaneció internada hasta el día 25 de abril pues presentaba inapetencia y se estaba incentivando la alimentación en el hospital. Durante este periodo de internamiento estuvo recibiendo cloruro de sodio al 0,9% intravenoso.

Este día previo a su salida, se le realizaron químicas sanguíneas (Cuadro 13) para ver su nivel de calcio, el cual resultó estar dentro del rango normal. Sin embargo, el nivel de glucosa se encontró ligeramente elevado, lo cual se debió probablemente a estrés.

Cuadro 13. Valores de las químicas sanguíneas realizadas a Brandy el 25 de abril en el QVSH.

	Valores de Brandy	Unidades	Rango de referencia caninos
Sodio	145	mmol/L	135-155
Potasio	4,0	mmol/L	3,6-5,7
Cloruro	108	mmol/L	103-120
Bicarbonato	26,2	mmol/L	18-24
Brecha aniónica	15	mmol/L	12-25
Urea	5,2	mmol/L	2,5-7,4
Creatinina	79	umol/L	34-136
Glucosa	6,8	mmol/L	3,4-5,6
Proteína total	68	g/L	55-77
Albúmina	34	g/L	25-41
Globulina	34	g/L	24-47
Albúmina:Globulina	1,0		0,8-2
Calcio	2,54	mmol/L	2,2-2,9
Fosfato	1,27	mmol/L	0,8-1,73
ALT	51	IU/L	14-67
ALP	51	IU/L	26-107

Brandy se dio de alta y se fue para su casa con la indicación de que sus propietarios le administraran 30 mg ($40\text{mg}/\text{m}^2$) de prednisolona vía oral una vez al día por la primera semana del protocolo y además 20 mg de omeprazole una vez al día por diez días.

Se les indicó que los efectos principales de los quimioterapéuticos eran supresión de la médula ósea y signos gastrointestinales, razón por la cual se iba a estar monitoreando este efecto sobre la médula mediante pruebas de sangre frecuentes y ellos debían estar pendientes de signos gastrointestinales como inapetencia, vómito o diarrea. Además se les comunicó que la prednisolona iba a provocar que Brandy tomara más agua, orinara más y también podría provocar jadeo.

3.6.2.5 Seguimiento

Brandy se presentó para su segunda dosis del protocolo el día 28 de abril. Al examen físico general se encontró más alerta y alegre y sus linfonodos submandibulares habían reducido su tamaño significativamente y se encontraron dentro de los límites normales.

Este día se repitieron el hemograma (Cuadro 14) y químicas sanguíneas (Cuadro 15) previo a la administración de los quimioterapéuticos.

Cuadro 14. Valores del hemograma realizado a Brandy el 28 de abril en el QVSH

	Valores de Brandy	Unidades	Rango de referencia en caninos
Glóbulos rojos	6,10	10 ¹² /L	5,5-8,5
Hemoglobina	16,1	g/dL	12-18
Hematocrito	44,2	%	37-55
VCM	72,5	fL	60-77
HCM	26,4	pg	19,5-24,5
CHCM	36,4	g/dL	32-37
Reticulocitos	47,0	10 ⁹ /L	0-70
% Reticulocitos	0,77	%	0-1,5
Leucocitos	5,39	10 ⁹ /L	6-17
Neutrófilos	2,43	10 ⁹ /L	3-11,5
Linfocitos	1,7	10 ⁹ /L	1-4,3
Monocitos	1,19	10 ⁹ /L	0,2-1,5
Eosinófilos	0,05	10 ⁹ /L	0,1-1,3
Basófilos	0	10 ⁹ /L	0-0,5
Plaquetas	136	10 ⁹ /L	175-500

Cuadro 15. Valores de las químicas sanguíneas realizadas a Brandy el 28 de abril en el QVSH

	Valores de Brandy	Unidades	Rango de referencia caninos
Sodio	145	mmol/L	135-155
Potasio	4,3	mmol/L	3,6-5,7
Cloruro	106	mmol/L	103-120
Bicarbonato	21,4	mmol/L	18-24
Brecha aniónica	22	mmol/L	12-25
Urea	12,1	mmol/L	2,5-7,4
Creatinina	113	umol/L	34-136
Glucosa	5,4	mmol/L	3,4-5,6
Proteína total	69	g/L	55-77
Albúmina	35	g/L	25-41
Globulina	34	g/L	24-47
Albúmina:Globulina	1,0		0,8-2
Calcio	2,41	mmol/L	2,2-2,9
Fosfato	1,61	mmol/L	0,8-1,73
ALT	67	IU/L	14-67
ALP	58	IU/L	26-107

Los resultados de estas pruebas arrojaron que Brandy si bien tenía un valor normal de calcio, presentaba una leve neutropenia, razón por la cual se decidió no administrarle la vincristina. Sin embargo, sí recibió vía oral 50 mg de lomustina (60 mg/m^2) y continuó con la prednisolona, pero ahora a una dosis de 15 mg (aproximadamente 20 mg/m^2) una vez al día hasta la próxima cita.

El día 3 de mayo los propietarios de Brandy se comunicaron con su veterinario de cabecera pues ella presentaba inapetencia, había vomitado varias veces y se encontraban preocupados por su pérdida de peso. Su veterinario le prescribió un antibiótico y antiemético con los cuales Brandy mejoró. Sin embargo, dado que probablemente fue la lomustina el medicamento que no toleró bien, la doctora residente Maja Arendt en conjunto con la principal oncóloga clínica Sarah Mason tomaron la decisión de saltarse la semana 3 del protocolo para darle tiempo a Brandy de recuperarse y seguir el tratamiento con la semana 4 correspondiente al día 10 de mayo.

El 10 de mayo Brandy se presentó al QVSH para el seguimiento de su terapia. Al examen físico ella se encontró alerta y se detectó que los linfonodos submandibulares estaban dentro de los límites normales; sin embargo, el linfonodo preescapular izquierdo estaba posiblemente aumentado de tamaño mas su evaluación fue difícil por los depósitos de grasa locales. Su peso fue de 23 Kg y mostraba que sí había perdido peso desde el inicio de su terapia.

Se le hizo un hemograma de control (Cuadro 16) y se vio que su conteo de neutrófilos estaba normal, pero presentaba una trombocitopenia importante.

Cuadro 16. Valores del hemograma realizado a Brandy el 10 de mayo en el QVSH.

	Valores de Brandy	Unidades	Rango de referencia en caninos
Glóbulos rojos	5,91	10 ¹² /L	5,5-8,5
Hemoglobina	15,6	g/dL	12-18
Hematocrito	41,9	%	37-55
VCM	70,9	fL	60-77
HCM	26,4	pg	19,5-24,5
CHCM	37,2	g/dL	32-37
Reticulocitos	-	10 ⁹ /L	0-70
% Reticulocitos	0,23	%	0-1,5
Leucocitos	10,53	10 ⁹ /L	6-17
Neutrófilos	8,73	10 ⁹ /L	3-11,5
Linfocitos	1,1	10 ⁹ /L	1-4,3
Monocitos	0,65	10 ⁹ /L	0,2-1,5
Eosinófilos	0,04	10 ⁹ /L	0,1-1,3
Basófilos	0,01	10 ⁹ /L	0-0,5
Plaquetas	77	10 ⁹ /L	175-500

Brandy recibió este día la dosis correspondiente de vincristina y continuó con la misma dosis de prednisolona pero cada 48 horas. Se les comunicó a los propietarios que Brandy se encontraba todavía en remisión, pero había que seguir de cerca el conteo plaquetario y podría ser que requiriera mayores pruebas en el futuro para determinar la causa de su disminución.

El día 17 de mayo Brandy se presentó a su cita de revisión y tratamiento en el hospital. El dueño reportó que había estado mucho mejor desde aquel episodio de vómito 15 días atrás, comía y tomaba agua normal.

En el hemograma de rutina (Cuadro 17) previo a la terapia presentó una leve leucopenia y neutropenia, por lo que se le comunicó a su veterinario de cabecera la preocupación existente de que Brandy corría el riesgo de una infección y que si fuese necesario, podían prescribirle un antibiótico de amplio espectro para evitar la translocación bacteriana desde el tracto

gastrointestinal. El conteo de plaquetas se encontró dentro del límite normal, por lo que esto dejó de ser una preocupación para la continuación de su tratamiento. Este día recibió la dosis de vincristina correspondiente y continuó con la prednisolona cada 48 horas.

Cuadro 17. Valores del hemograma realizado a Brandy el 17 de mayo en el QVSH

	Valores de Brandy	Unidades	Rango de referencia en caninos
Glóbulos rojos	5,34	$10^{12}/L$	5,5-8,5
Hemoglobina	14,7	g/dL	12-18
Hematocrito	38,5	%	37-55
VCM	72,1	fL	60-77
HCM	27,5	pg	19,5-24,5
CHCM	38,2	g/dL	32-37
Reticulocitos	61,4	$10^9/L$	0-70
% Reticulocitos	1,15	%	0-1,5
Leucocitos	4,12	$10^9/L$	6-17
Neutrófilos	2,37	$10^9/L$	3-11,5
Linfocitos	1,03	$10^9/L$	1-4,3
Monocitos	0,67	$10^9/L$	0,2-1,5
Eosinófilos	0,05	$10^9/L$	0,1-1,3
Basófilos	0	$10^9/L$	0-0,5
Plaquetas	423	$10^9/L$	175-500

Brandy se presentó de nuevo al QVSH el día 24 de mayo para continuar con el protocolo para el tratamiento de su linfoma. En su hemograma de control (Cuadro 18) todo salió dentro de los límites normales.

Cuadro 18. Valores del hemograma realizado a Brandy el 24 de mayo en el QVSH

	Valores de Brandy	Unidades	Rango de referencia en caninos
Glóbulos rojos	5,71	10 ¹² /L	5,5-8,5
Hemoglobina	14,7	g/dL	12-18
Hematocrito	40,7	%	37-55
VCM	71,3	fL	60-77
HCM	25,7	pg	19,5-24,5
CHCM	36,1	g/dL	32-37
Reticulocitos	-	10 ⁹ /L	0-70
% Reticulocitos	1,55	%	0-1,5
Leucocitos	9,28	10 ⁹ /L	6-17
Neutrófilos	7,49	10 ⁹ /L	3-11,5
Linfocitos	0,81	10 ⁹ /L	1-4,3
Monocitos	0,95	10 ⁹ /L	0,2-1,5
Eosinófilos	0,02	10 ⁹ /L	0,1-1,3
Basófilos	0,01	10 ⁹ /L	0-0,5
Plaquetas	294	10 ⁹ /L	175-500

El propietario indicó que Brandy tenía heces muy oscuras desde su último tratamiento y que había vomitado una vez, pero fuera de esto se encontraba bien. Al examen físico se encontró alerta y sus linfonodos estaban dentro de los límites normales. De acuerdo con el protocolo debía recibir vincristina y lomustina; sin embargo, considerando que estas heces oscuras podían ser causadas por una úlcera gástrica, posiblemente causada por la prednisolona, se decidió solo dar la vincristina y enviarla a la casa con 10 mg de omeprazole una vez al día. El tratamiento con prednisolona se continuó en la misma dosis y frecuencia.

El 31 de mayo se continuó con el tratamiento de Brandy. A la consulta el propietario indicó que Brandy había mejorado de sus heces pues ya presentaban un color normal, no obstante, estaba presentando dificultad al defecar.

Al examen físico se identificó que seguía en remisión pues sus linfonodos estaban dentro de los límites de tamaño normales. Dado que la semana anterior no había recibido su dosis de lomustina, se decidió dársela esta semana en conjunto con la vincristina que estaba indicada según el protocolo.

Se hicieron las pruebas sanguíneas que incluyeron hemograma (Cuadro 19) y químicas sanguíneas (Cuadro 20) previas a la administración de lomustina. Sus resultados arrojaron una linfopenia y eosinopenia, los cuales son hallazgos que corresponden con el tratamiento de prednisolona. Además se observó una elevación de la ALT, la cual se toma en especial consideración pues la lomustina puede provocar daño hepático.

Cuadro 19. Valores del hemograma realizado a Brandy el 31 de mayo en el QVSH

	Valores de Brandy	Unidades	Rango de referencia en caninos
Glóbulos rojos	5,35	$10^{12}/L$	5,5-8,5
Hemoglobina	13,5	g/dL	12-18
Hematocrito	38,3	%	37-55
VCM	71,6	fL	60-77
HCM	25,2	pg	19,5-24,5
CHCM	35,2	g/dL	32-37
Reticulocitos	111,8	$10^9/L$	0-70
% Reticulocitos	2,09	%	0-1,5
Leucocitos	8,81	$10^9/L$	6-17
Neutrófilos	7,04	$10^9/L$	3-11,5
Linfocitos	0,8	$10^9/L$	1-4,3
Monocitos	0,96	$10^9/L$	0,2-1,5
Eosinófilos	0,01	$10^9/L$	0,1-1,3
Basófilos	0	$10^9/L$	0-0,5
Plaquetas	351	$10^9/L$	175-500

Cuadro 20. Valores de las químicas sanguíneas realizadas a Brandy el 31 de mayo en el QVSH

	Valores de Brandy	Unidades	Rango de referencia caninos
Sodio	150	mmol/L	135-155
Potasio	4,0	mmol/L	3,6-5,7
Cloruro	112	mmol/L	103-120
Bicarbonato	21,3	mmol/L	18-24
Brecha aniónica	21	mmol/L	12-25
Urea	7,2	mmol/L	2,5-7,4
Creatinina	89	umol/L	34-136
Glucosa	6,2	mmol/L	3,4-5,6
Proteína total	66	g/L	55-77
Albúmina	37	g/L	25-41
Globulina	29	g/L	24-47
Albúmina:Globulina	1,3		0,8-2
Calcio	2,62	mmol/L	2,2-2,9
Calcio ionizado	1,42	mmol/L	1,18-1,4
Fosfato	1,73	mmol/L	0,8-1,73
ALT	89	IU/L	14-67
ALP	71	IU/L	26-107

Luego de analizar los resultados de las pruebas y la respuesta que Brandy ha tenido a los diferentes quimioterapéuticos, se tomó la decisión de administrarle solo la lomustina a una dosis menor de 40 mg (aproximadamente 50 mg/m²) dado que tanto esta como la vincristina habían provocado una neutropenia en Brandy. Además se le prescribió para su administración en la casa 400 mg una vez al día de S-adenosilmetionina (Zentonil) indicado para ayudar a la función hepática, 200 mg dos veces al día de paracetamol con codeína (Pardale V) como analgésico para ayudarle con la dificultad al defecar y que continuara con los 10 mg de omeprazole una vez al día.

Brandy se presentó de nuevo al QVSH el 7 de junio para el chequeo y tratamiento de su linfoma de células T. Su dueño comentó que había mejorado con el Pardale V que recibió la

semana anterior. Al examen general se encontró todo normal incluyendo su temperatura corporal.

En el hemograma rutinario (Cuadro 21) se presentó una linfopenia y eosinopenia, los cuales como se mencionó previamente corresponden al tratamiento con el corticoesteroide prednisolona. Además volvió a presentar neutropenia provocada por la quimioterapia que recibió la semana pasada.

Cuadro 21. Valores del hemograma realizado a Brandy el 7 de junio en el QVSH

	Valores de Brandy	Unidades	Rango de referencia en caninos
Glóbulos rojos	4,94	$10^{12}/L$	5,5-8,5
Hemoglobina	13,2	g/dL	12-18
Hematocrito	36,5	%	37-55
VCM	73,9	fL	60-77
HCM	26,7	pg	19,5-24,5
CHCM	36,2	g/dL	32-37
Reticulocitos	-	$10^9/L$	0-70
% Reticulocitos	1,29	%	0-1,5
Leucocitos	2,56	$10^9/L$	6-17
Neutrófilos	1,64	$10^9/L$	3-11,5
Linfocitos	0,5	$10^9/L$	1-4,3
Monocitos	0,39	$10^9/L$	0,2-1,5
Eosinófilos	0,03	$10^9/L$	0,1-1,3
Basófilos	0	$10^9/L$	0-0,5
Plaquetas	312	$10^9/L$	175-500

Por esta razón, la residente encargada del caso decidió que no recibiría quimioterapia esta semana pues había tenido una neutropenia recurrente como respuesta a la terapia. De ahora en adelante Brandy recibiría quimioterapéuticos cada dos semanas en lugar de cada semana para poder darle tiempo a la médula ósea para recuperarse.

Tomando en consideración que su conteo de neutrófilos iba a seguir bajando por los siguientes días, se le recomendó al veterinario de cabecera de Brandy que si ella presentaba letargia o vómito, le prescribieran antibióticos y tratamiento sintomático. Brandy continuó con la prednisolona y con el paracetamol con codeína (Pardale V).

El martes 14 de junio Brandy se presentó para su cita de revisión y tratamiento al hospital. Al examen físico se encontró todo normal y su peso había logrado subir a 24,6 Kg. Esta semana le correspondía recibir la dosis de vincristina, si se había recuperado de la neutropenia que presentó la última vez.

En el hemograma realizado este día (Cuadro 22) se observó que sus niveles de neutrófilos y plaquetas se encontraron dentro de los límites normales, por lo que recibió la dosis correspondiente de vincristina.

Cuadro 22. Valores del hemograma realizado a Brandy el 14 de junio en el QVSH

	Valores de Brandy	Unidades	Rango de referencia en caninos
Glóbulos rojos	4,79	$10^{12}/L$	5,5-8,5
Hemoglobina	13,0	g/dL	12-18
Hematocrito	36,4	%	37-55
VCM	76,0	fL	60-77
HCM	27,1	pg	19,5-24,5
CHCM	35,7	g/dL	32-37
Reticulocitos		$10^9/L$	0-70
% Reticulocitos	4,31	%	0-1,5
Leucocitos	8,58	$10^9/L$	6-17
Neutrófilos	7,24	$10^9/L$	3-11,5
Linfocitos	0,8	$10^9/L$	1-4,3
Monocitos	0,42	$10^9/L$	0,2-1,5
Eosinófilos	0,12	$10^9/L$	0,1-1,3
Basófilos	0	$10^9/L$	0-0,5
Plaquetas	342	$10^9/L$	175-500

3.6.2.6 Discusión del caso

El linfoma canino comprende un grupo de neoplasias que tienen en común su origen a partir de células linforeticulares. Un estudio que realizó Dobson y colaboradores (2002) en Reino Unido mostró una incidencia anual de linfoma de 114 cada 100 000 perros. La edad media en la que se presenta es de seis a nueve años y entre las razas con mayor incidencia están el Bóxer, Bull Mastiff, Basset Hound, St. Bernard, Scottish Terrier y Bulldog (Dobson y Lascelles, 2011). Brandy al ser una perra de ocho años, se encuentra en el rango de edad con una mayor incidencia; además, es un cruce de dos razas predispuestas a este tipo de neoplasia.

De acuerdo con Withrow y colaboradores (2013) la clasificación del linfoma es basada en localización anatómica, criterios histológicos y caracterización inmunofenotípica. Las localizaciones anatómicas más comunes en orden decreciente de prevalencia son la multicéntrica, gastrointestinal, mediastínica y cutánea.

La multicéntrica, que es la que presenta Brandy, se da en un 80% de los casos y se caracteriza por una linfadenopatía superficial; además pueden presentar poliuria y polidipsia si hay hipercalcemia, letargia, pérdida de peso, anorexia y en un 20% de los casos un aumento de tamaño del bazo e hígado (Dobson y Lascelles, 2011).

Los linfomas de células T son de un 10 a un 38% de los linfomas y son los que tienden a ser asociados con hipercalcemia (Withrow et al., 2013). Brandy presentó los signos clínicos correspondientes al linfoma multicéntrico descritos en la literatura, estos son anorexia, pérdida de peso y polidipsia provocada por la hipercalcemia. Además la única alteración al examen físico presentada fue la linfadenomegalia de los linfonodos submandibulares.

En el caso de Brandy se llegó a determinar mediante una citología que la patología que padecía era el linfoma; ello es respaldado por Ettinger y Feldman (2010) en que para este tipo de neoplasias generalmente no es necesario realizar una biopsia. Sin embargo, algo que se debe tomar en cuenta para estos casos es que se debe, en la medida de lo posible, evitar los linfonodos de áreas reactivas, a menos que éstos sean los únicos aumentados de tamaño. En este caso los linfonodos submandibulares eran los únicos agrandados, razón por la cual el diagnóstico se hizo con un aspirado de estos.

El linfoma se puede clasificar en el nivel histológico y de inmunofenotipo y existen varios sistemas que se utilizan actualmente en perros que han sido tomados de humanos (WHO, REAL, Kiel) siendo el de la Organización Mundial de la Salud (WHO) el más reciente.

Histológicamente se clasifican en grado bajo, intermedio y alto, este último es el que progresa más rápido pero tiene una mejor respuesta inicial a la quimioterapia. El inmunofenotipo los divide en tipos B, T o nulo (ni T ni B) y esta clasificación es importante para el pronóstico (Dobson y Lascelles, 2011).

Como se menciona anteriormente, la clasificación tiene su importancia en que se relaciona con la respuesta a la quimioterapia que tendrá al tumor y su pronóstico. En el caso de Brandy la clasificación e inmunofenotipificación se hizo en el laboratorio de Patología Clínica de la Universidad de Cambridge y la muestra fue tomada mediante aspiración del linfonodo submandibular el mismo día que Brandy ingresó al QVSH.

Posterior a la clasificación del linfoma, vino la estadificación, la cual se hizo de acuerdo con el Sistema de estadificación de la Organización Mundial de la Salud para el linfoma en

animales domésticos (ver Anexo 4). En Brandy se hizo el proceso de estadificación tal y como lo recomienda la literatura, exceptuando la realización del urianálisis.

Para llegar a realizar la estadificación completa, se tomó una buena anamnesis para descartar enfermedades infecciosas y se realizó en ella un buen examen físico, hemograma, químicas sanguíneas, imagenología de tórax, abdomen y citologías de linfonodos submandibular, sublumbar, bazo, hígado y médula ósea. De todo este proceso resalta la realización de la citología de médula ósea, la cual no se hacía con regularidad en el QVSH y fue la que permitió que se clasificara finalmente como linfoma de células T etapa Vb.

Los objetivos del tratamiento para el linfoma son: inducir una completa (>6 meses) primera remisión (inducción), reinducir a remisión cuando el paciente recaiga (reinducción) y finalmente inducir remisiones cuando el cáncer falle a responder a inducción y reinducción usando drogas que no estaban en el protocolo inicial (llamado rescate) (Withrow et al, 2013). En Brandy al ser tratada por primera vez, lo que se buscaba era poder inducir una completa primera remisión.

La respuesta al tratamiento es monitoreada por el tamaño de los linfonodos (submandibulares miden menos de un centímetro de largo y cinco milímetros de diámetro) o la reducción visible de la masa tumoral (Morris y Dobson, 2001). En el caso de Brandy durante todo el período en que se siguió su tratamiento, sus linfonodos tenían el tamaño normal a los días de iniciado el tratamiento e indicaba que se encontraba en remisión.

El tratamiento inicialmente es muy gratificante porque los porcentajes de respuesta en perros tratados con protocolos multidroga es del 90% y la calidad de vida de los pacientes durante el período de remisión es muy bueno; sin embargo, desgraciadamente la mayoría de

los perros va a recaer frecuentemente ante una enfermedad resistente a la quimioterapia (Dobson y Lascelles, 2011).

Muchos protocolos son mencionados en la literatura y la mayoría son multi droga, porque estos son los que han tenido mejor respuesta; el que ha tenido el mayor éxito es el protocolo CHOP que incluye ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisolona y los demás protocolos son basados en este y tienen variaciones (Henry y Higginbotham, 2010). Sin embargo, cuando se trata de linfoma de células T, Withrow et al. (2013) establece que si bien el linfoma T tiene respuestas iniciales similares al linfoma B, la duración de la respuesta es menor después de la quimioterapia (incluyendo protocolos basados en el CHOP).

Es por esta razón que de acuerdo con Withrow y colaboradores (2013) se ha cuestionado si estos pacientes deberían ser tratados con estos protocolos, mas el problema actual es que no se han hechos los estudios clínicos controlados para demostrar la superioridad de tratamiento de algún protocolo, por lo que algunos oncólogos han optado por la inclusión temprana de la lomustina apoyados en el éxito moderado que han tenido protocolos de rescate basados en este quimioterapéutico en perros que fallaron a responder al CHOP.

En la unidad de oncología del QVSH, actualmente, el protocolo de preferencia para linfomas de células T es el LOP (lomustina, vincristina, prednisolona) lo cual tiene su base en lo mencionado con anterioridad. Este protocolo no está reportado en la literatura, sin embargo, el equipo de oncología del QVSH hizo este protocolo basándose en la evidencia científica de la respuesta del linfoma a los agentes individuales que lo conforman y en la mala respuesta que ha tenido esta neoplasia a la doxorrubicina.

Antes de iniciar el tratamiento, se realizó un protocolo y se trató de seguir en la medida de lo posible. Sin embargo, a continuación se expondrá cómo los efectos de los quimioterapéuticos llevaron a modificar el protocolo dependiendo de la respuesta que tuvo Brandy a cada uno.

Los efectos hematológicos de la primera dosis de quimioterapia de Brandy se vieron en las pruebas que se hicieron el 28 de abril, solo seis días después. Este día presentó una leve neutropenia ($2,43 \times 10^9/L$) y una leve trombocitopenia ($136 \times 10^9/L$). La vincristina como agente único puede provocar mielosupresión pero es considerada mínima, pero sí puede darse si se combina con otros medicamentos (Dobson y Lascelles, 2011). Respecto a la trombocitopenia de acuerdo con Mackin y colaboradores (1995) la vincristina puede inducir una leve baja transitoria de plaquetas seguido de un aumento moderado con un pico a los ocho días, por lo que probablemente esta fue la razón de la trombocitopenia.

Este mismo día Brandy recibió lomustina la cual llegó a provocar en ella una reacción gastrointestinal que respondió bien a antibióticos y antieméticos; la lomustina puede llegar a provocar vómito en un 24% de los perros con reacciones gastrointestinales (Heading et al., 2011). No se pudieron ver los efectos hematológicos que tuvo a la semana, pues Brandy no se presentó al QVSH a su cita del 5 de mayo, porque estaba recuperándose de esta reacción.

Continuando con su tratamiento, Brandy se presentó al hospital el día 10 de mayo. Este día mostró una trombocitopenia bastante considerable ($77 \times 10^9/L$), la cual se debió a la lomustina que había recibido el 28 de abril. El estudio realizado por Heading et al. (2011) describió que el nadir de la trombocitopenia es a los siete días y que, con intervalos de administración de la lomustina de tres semanas, la incidencia de la trombocitopenia aumenta conforme crece el

número de tratamientos, lo cual sugiere que hay un efecto de mielosupresión acumulativa. Probablemente Brandy llegó a tener un valor todavía más bajo de plaquetas, mas no se pudo medir, porque el hemograma se hizo 15 días después de que recibiera la lomustina. El 10 de mayo Brandy recibió su dosis de vincristina correspondiente y continuó con la prednisolona.

Para la visita siguiente al hospital el 17 de mayo, Brandy ya se había recuperado de la trombocitopenia pero presentó neutropenia de nuevo. Este fue el mismo efecto que se vio al recibir la primera dosis de vincristina. En la siguiente cita de seguimiento, el propietario de Brandy reportó que ella estaba defecando heces oscuras probablemente causadas por una úlcera gástrica, la cual es una de las complicaciones de la prednisolona (Maddison et al., 2008). Para esto recibió omeprazole y se obtuvo una respuesta positiva.

El hemograma que se realizó el 31 de mayo, reflejó una eosinopenia y linfopenia, ambas correspondientes al tratamiento con prednisolona (Riviere y Papich, 2009). Este día recibió una dosis menor de lomustina previendo que pudiera provocar una trombocitopenia como lo había hecho anteriormente. Sin embargo, las pruebas realizadas el 7 de junio revelaron que esta vez la lomustina tuvo otro de sus efectos adversos el cual fue una neutropenia de $1,64 \times 10^9/L$. Esta neutropenia se presenta normalmente a los siete días post administración y es la que limita la dosis (Heading et al., 2011). Finalmente, por las recurrentes neutropenias a lo largo del tratamiento fue que este día, la doctora residente Maja Arendt, tomó la decisión de mover a Brandy a citas cada 15 días para darle tiempo a la médula ósea para recuperarse sin tener que cancelar el tratamiento.

4. CONCLUSIONES

1. La rotación por la unidad de oncología del Queen's Veterinary School Hospital permitió enriquecer los conocimientos respecto al abordaje general del paciente oncológico y sobre técnicas diagnósticas con las que no se cuentan en nuestro país, las cuales permiten una estadificación adecuada de cada neoplasia. Además, se adquirió experiencia en el manejo correcto de quimioterapéuticos que se administran por diferentes vías y en las medidas estrictas de bioseguridad para el manejo de medicamentos citotóxicos. Esta rotación también permitió aprender sobre diferentes modalidades terapéuticas como la radioterapia, terapia metronómica y una terapia muy innovadora como lo es la fototerapia dinámica.
2. Se plasmó el aprendizaje sobre los criterios generales de estadificación utilizados en la unidad de oncología del QVSH mediante su documentación y ejemplificación con dos de los casos vistos durante la rotación por este servicio.
3. Si bien la cirugía oncológica es un tratamiento que está a cargo de la unidad de cirugía de tejidos blandos y no de oncología, durante la rotación en el primer servicio se participó en tres cirugías de remoción de tumores en los que se aprendió sobre los criterios quirúrgicos oncológicos utilizados en el QVSH.
4. La descripción detallada de dos de los casos vistos durante la rotación en oncología permitió evidenciar el aprendizaje obtenido sobre el abordaje al paciente oncológico, métodos diagnósticos, tratamientos y seguimiento de los casos.
5. La realización de guardias de noche permitió desarrollar destrezas en el manejo del paciente internado, en procedimientos de enfermería y evaluación del dolor.

Durante estas guardias, se atendieron también pacientes de cuidado crítico, con los cuales se aprendió sobre la monitorización que requieren dependiendo de su estado, el uso adecuado de diferentes monitores y el manejo en general que requiere este tipo de paciente.

6. La rotación por la unidad de diagnóstico por imágenes permitió adquirir experiencia respecto al proceso de decisión de cuál técnica de imagenología debe indicarse para cada caso, aprendiendo de esta forma sobre las ventajas y limitaciones de cada una.
7. El paso por el servicio de cirugía permitió participar en la implementación de un novedoso sistema artificial de esfínter uretral para el tratamiento de la incontinencia urinaria en perros. Este es un sistema que actualmente se está utilizando en pocas partes del mundo y que se espera en un futuro cercano, esté disponible en el país.

5. RECOMENDACIONES

1. Actualmente la oncología es una especialidad incipiente en Costa Rica, por lo que se necesita la instauración de protocolos quirúrgicos oncológicos. Estos deben basarse en la literatura. Además, siempre que sea posible, debe tenerse un diagnóstico histopatológico previo a la cirugía. En caso no poder realizarse, se debe tener un diagnóstico diferencial basado en pruebas realizadas al paciente, previo a la cirugía. De esta forma, se sabrá qué tan agresivo se debe ser con los márgenes quirúrgicos y si se deben remover linfonodos que drenan las áreas donde se ubica el tumor.
2. La histopatología y la estadificación clínica son las bases del abordaje del paciente oncológico, por lo que deben hacerse siempre. En la mayoría de casos en la unidad de oncología del QVSH, se utilizaron herramientas que están disponibles en nuestro país, por lo esto se debe ir implementando gradualmente en la clínica diaria de Costa Rica.
3. El QVSH es un hospital élite, porque cada uno de sus colaboradores ejecuta su trabajo de manera profesional. Es completamente necesaria la presencia de enfermeras y asistentes que ayuden en el desarrollo diario del trabajo en el hospital, para que los pacientes tengan el mejor cuidado posible. De esta forma, puede enfocarse toda la labor de este en el objetivo principal de un hospital universitario: la enseñanza.
4. En las rondas diarias se lleva a cabo una discusión de casos entre los diferentes especialistas que es de vital importancia para los pacientes. Esta forma interdisciplinaria de llevar los casos debe ser el proceder de un hospital, pues diferentes puntos de vista siempre enriquecen el manejo de los pacientes.

5. Debe instaurarse en el país tanto en el nivel de clínicas como de hospitales universitarios protocolos quirúrgicos de oncología, de manejo de medicamentos citotóxicos, de abordaje del paciente oncológico, de diagnóstico y estadificación. Estos protocolos deben basarse en la evidencia científica existente y adaptados a las herramientas disponibles en el país.
6. Dado que el QVSH es un hospital universitario, hay guías que ayudan al personal sobre diferentes temas que son diarios en la clínica. Entre ellos están cómo realizar la resucitación de pacientes, las dosis de fármacos de emergencia, puntuación del dolor y fármacos usados para anestesia y analgesia.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anónimo. 2011. Artificial Urethral Sphincter Port System. [en línea]. Norfolk Vet Products Inc., Illinois, USA. <http://norfolkvetproducts.com/artificial%20urethral%20sphincter.html> (Consulta: 15 jul. 2016).
- Baba, A. I., & C., Cătoi. 2007. Comparative oncology. The Publishing House of the Romanian Academy, Romania.
- Bexfield, N. H., A.J., Stell, R.N., Gear & J.M., Dobson. 2008. Photodynamic therapy of superficial nasal planum squamous cell carcinomas in cats: 55 cases. *J Vet Intern Med.* 22:1385–1389
- Biller, B., J., Berg, L., Garrett, D., Ruslander, R., Wearing, B., Abbott, M., Patel, D., Smith & C., Bryan. 2016. 2016 AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 52(4): 181-204
- Bonagura, J. D. & D. C. Twedt. 2014. *Kirk's Current Veterinary Therapy.* 5 ed. Saunders. Philadelphia, Pennsylvania.
- Brønden, L. B., Lindstrand, S., Nielsen, S. S., Toft, N., & Kristensen, A. T. 2009. Validation of data collected in the Danish Veterinary Cancer Registry. *Veterinary and comparative oncology.* 7(3): 207-211.
- Brønden, L. B., Flagstad, A., & Kristensen, A. T. 2007. Veterinary cancer registries in companion animal cancer: a review. *Veterinary and comparative oncology.* 5(3): 133-144.

- Buchholz, J. & H. Walt. 2013. Veterinary photodynamic therapy: a review. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 10(4): 342-347.
- Defarges, A., A., Berent & M., Dunn. 2013. New alternatives for minimally invasive management of uroliths: ureteroliths. *Compend Contin Educ Vet*. 35(1): E1-E7.
- Dobson, J. M. 2013. Breed-predispositions to cancer in pedigree dogs. *ISRN veterinary science*. 2013.
- Dobson, J.M. & B. D. Lascelles. 2011. *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. 3 ed. British Small Animal Veterinary Association. UK.
- Dobson J.M., S., Samuel, H., Milstein, K., Rogers & J.L.N., Wood. 2002. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *J Small Anim Pract*. 43: 240-246
- Dunn, J. 2014. *Manual of diagnostic cytology of the dog and the cat*. 1ed. Wiley Blackwell. UK.
- Ettinger, S. J., E. C. Feldman. 2010. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7 ed. Saunders. St. Louis, Missouri.
- Fleming, J. M., K.E., Creevy, & D.E.L., Promislow. 2011. Mortality in North American Dogs from 1984 to 2004: An Investigation into Age, Size, and Breed Related Causes of Death. *J Vet Intern Med*. 25:187–198
- Fossum, T. W., C. W. Dewey, C. V. Horn, A. L. Johnson, C. M. MacPhail, M. G. Radlinsky, C. M. Shulz, M. D. Willard. 2013. *Small Animal Surgery*. 4 ed. Saunders. EE.UU.

- Graca, R., J., Messick, S., McCullough, A., Barger, & W., Hoffmann. 2005. Validation and diagnostic efficacy of a lipase assay using the substrate 1, 2-o-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6' methyl resorufin)-ester for the diagnosis of acute pancreatitis in dogs. *Vet Clin Pathol.* 34 (1):39-43.
- Grosenbaugh, D. A., A.T., Leard, P.J., Bergman, M.K., Klein, K., Meleo, S., Susaneck, & M.H., Johnson. 2011. Safety and efficacy of a xenogeneic DNA vaccine encoding for human tyrosinase as adjunctive treatment for oral malignant melanoma in dogs following surgical excision of the primary tumor. *Am J Vet Res.* 72(12): 1631-1638.
- Hahn, K.A. 2002. *Veterinary Oncology*. 1 ed. Butterworth-Heinemann. USA.
- Heading, K. L., L.K., Brockley & P.F. Bennett. 2011. CCNU (lomustine) toxicity in dogs: a retrospective study (2002–07). *Aust Vet J.* 89(4): 109-116.
- Henry, C.J. & M.L. Higginbotham. 2010. *Cancer management in small animal practice*. 1 ed Elsevier. Maryland Heights, Missouri.
- Kidd, C. 2008. The many challenges of veterinary oncology. *Can Vet J.* 49(11): 1132–1135.
- Kudnig, S. T., & Séguin, B. 2012. *Veterinary surgical oncology*. 1 ed. Wiley-Blackwell. UK.
- Little, S. 2011. *The cat: clinical medicine and management*. 1 ed. Elsevier Health Sciences. Missouri, USA.
- Mackin, A. J., D.G., Allen & I.B. Johnston. 1995. Effects of vincristine and prednisone on platelet numbers and function in clinically normal dogs. *Am J Vet Res.* 56(1): 100-108.

- Maddison, J. E., Page, S. W., & Church, D. 2008. Small animal clinical pharmacology. Elsevier Health Sciences. USA.
- Marcinowska, A., J., Warland, M., Brearley & J., Dobson. 2015. Comparison of two coarse fractionated radiation protocols for the management of canine pituitary macrotumor: an observational study of 24 dogs. *Vet Radiol Ultrasound*. Vol. 56(5): 554–562
- Maxie, M. G. 2007. Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animal. 5 ed. Elsevier. USA.
- Meuten, D.J. 2002. Tumors in Domestic Animals. 4 ed. Blackwell Publishing. Iowa, USA.
- Morris, J. & J. Dobson. 2001. Small animal oncology. 1 ed. Blackwell Science. London, UK.
- North, S. & T. Banks. 2009. Introduction to small animal oncology. 1 ed. Saunders. USA.
- Ottrod, J. M., R.C., Smedley, R., Walshaw, J.C., Hauptman, M., Kiupel & J.E. Obradovich. 2013. A retrospective analysis of the efficacy of Oncept vaccine for the adjunct treatment of canine oral malignant melanoma. *Vet Comp Oncol*. 11(3): 219-229.
- Owen, L.N. 1980. TNM Classification of Tumours in Domestic Animals. World Health Organization. Geneva.
- Raskin, R.E. & D.J.Meyer. 2016. Canine and feline cytology: a color atlas and interpretation guide. 3 ed. Elsevier. Missouri, USA.
- Riviere, J. E., & M.G., Papich. 2009. Veterinary pharmacology and therapeutics. Wiley-Blackwell. Iowa, USA.

- Stell, A. J., J.M., Dobson & K., Langmack. 2001. Photodynamic therapy of feline superficial squamous cell carcinoma using topical 5-aminolaevulinic acid. *J Small Anim Pract.* 42(4): 164-169.
- Takada, S. 2003. Principles of chemotherapy safety procedures. *Clin Tech Small Anim Pract.* 18(2): 73-74.
- Thrall, D. E. 2013. Textbook of veterinary diagnostic radiology. 6 ed. Elsevier Health Sciences. Missouri, USA.
- Valli, V. E., San Myint, M., Barthel, A., Bienzle, D., Caswell, J., Colbatzky, F., A. Durham, E. J. Ehrhart, Y. Johnson, C. Jones, M. Kiupel, P. Labelle, S. Lester, M. Miller, P. Moore, S. Moroff, P. Roccabianca, J. Ramos-Vara, A. Ross, T. Scase, H. Tvedten, and W. Vernau. 2011. Classification of canine malignant lymphomas according to the World Health Organization criteria. *Vet Pathol.* 48(1): 198-211.
- Villalobos A. & L. Kaplan. 2007. Canine and Feline Geriatric Oncology: Honoring the human-animal bond. 1 ed. Blackwell Publishing. Iowa, USA.
- Willard, M. D. 2001. Colonoscopy, proctoscopy, and ileoscopy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 31(4): 657-69.
- Willard, M. D., & H.,Tvedten. 2011. Small animal clinical diagnosis by laboratory methods. 5 ed. Elsevier Health Sciences. Missouri, USA.
- Withrow, S.J., D.M. Vail & R.L.Page. 2013. Small Animal Clinical Oncology. 5 ed. Elsevier. Missouri, USA.

7. ANEXOS

1. Carta del coordinador de programa de externados sobre realización de pasantía en el QVSH.



Matthew McMillan BVMS, DipECVAA, MRCVS
 Principal Clinical Anaesthetist,
 Critical Care Co-ordinator,
 Affiliated Clinical Lecturer in Anaesthesia &
 Supervisor of the JCTS program
 Queen's Veterinary School Hospital
 Department of Veterinary Medicine
 University of Cambridge
 Madingley Road
 Cambridge
 CB3 0ES

17th June 2016

To whom it my concern,

This is to confirm that Carolina Villalobos undertook a ten week externship at the Queen's Veterinary School Hospital (QVSH), University of Cambridge. Carolina started with us on Monday 11th April 2016 and finished on Friday 17th June 2016. By the end of her externship Carolina rotated through Oncology (4 weeks), internal medicine (2 weeks), Out of Hours Patient Care including assisting with emergency and intensive care cases (2 weeks), Diagnostic imaging (1 weeks) and Soft Tissue Surgery (1 week).

I have been very impressed with Carolina's performance and professional conduct during her two months with us. She is always cheerful and helpful and this had made her very popular within the hospital team. Carolina has an excellent work ethic, and been adaptable and reliable. She has demonstrated that she can work well as a member of a team and that she has good communication skills. I have received extremely positive feedback regarding her rotations to date in terms of knowledge and technical skills.

In conclusion, Carolina has been a credit to your University and I we are very pleased that she chose to visit Cambridge for her externship.

Please do not hesitate to contact me if you need any more information.

Kind regards,

Matthew McMillan
 Externship coordinator

2. Corrección de carta anterior sobre fecha de finalización de pasantía



Matthew McMillan BVM&S, DipECVAA, MRCVS
Principal Clinical Anaesthetist,
Critical Care Co-ordinator,
Affiliated Lecturer &
Supervisor of the JCTS program
Queen's Veterinary School Hospital
Department of Veterinary Medicine
University of Cambridge
Madingley Road
Cambridge
CB3 0ES

July 2016

To whom it may concern,

In regards to the externship Carolina Villalobos undertook at the Queen's Veterinary School Hospital in the Spring of 2016, I made a mistake with the finishing date of the externship in my original certifying letter. I can confirm that Carolina's actual finishing date was actually Sunday June the 19th 2016 (19/06/2016).

Kind regards,



Matthew McMillan

Supervisor of the Externship program

3. Estadificación clínica de los tumores felinos de origen epidermal

Cuadro 23. Estadificación clínica de los tumores felinos de origen epidermal, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud

Sitio	Estado	Definición
Tumor primario	T _{is}	Carcinoma pre invasivo (carcinoma in situ)
	T ₀	No evidencia de tumor
	T ₁	Tumor <2 cm diámetro máximo, superficial o exofítico
	T ₂	Tumor de 2 a 5 cm diámetro máximo o con mínima invasión sin importar el tamaño
	T ₃	Tumor >5cm diámetro máximo o con invasión del subcutáneo sin importar el tamaño
	T ₄	Tumor invadiendo otras estructuras como fascia, músculo, hueso o cartílago
Linfonodos regionales	N ₀	No evidencia de invasión a linfonodos regionales
Metástasis distante	M ₀	No evidencia de metástasis distante

Tomado de Owen, 1980

4. Sistema de estadificación para linfoma en animales domésticos

Cuadro 24. Estadificación clínica para linfoma en animales domésticos de la Organización Mundial para la Salud

Estadificación clínica para linfoma en animales domésticos	
Sitio anatómico	
A	Generalizado
B	Alimentario
C	Tímico
D	Piel
E	Leucemia*
F	Otros (incluyendo solo renal)
Grado (para incluir sitio anatómico)	
I	Compromiso limitado a un solo linfonodo o un tejido linfoide en un solo órgano. ❖
II	Compromiso de varios linfonodos en un área regional
III	Compromiso generalizado de linfonodos
IV	Compromiso de hígado y bazo
V	Manifestación en sangre y compromiso de médula ósea y/o otros órganos
Cada etapa es clasificada en dos subetapas:	
a	Sin signos clínicos
b	Con signos sistémicos
* solo compromiso de sangre y médula ósea	
❖ excluyendo médula ósea	

Tomado de Valli et al., 2011