

02 **Terapias dirigidas contra el cáncer en el perro y el gato**
Heather Gardner y Cheryl London

09 **Particularidades del paciente felino con cáncer**
Erika Krick

16 **Tumores adrenales en el perro y el gato**
Carolina Arenas y Michael Herrtage

24 **Epidemiología del mastocitoma canino**
Emi Saito y Silke Kleinhenz

26 **Tumores cutáneos... Fundamentos para una cirugía exitosa**
Martin Kessler

34 **Radioterapia en medicina veterinaria**
Slavomira Necova y Susan North

40 **Breve resumen sobre... Aceleradores lineales**
Lauren Askin

42 **Manejo nutricional del paciente con cáncer**
Cailin Heinze



Los registros médicos del Antiguo Egipto ofrecen una fascinante visión de cómo se consideraba la medicina y la enfermedad hace muchos siglos, destacando el llamado Papiro de Edwin Smith. Este papiro, cuyo nombre se debe al coleccionista que lo compró, se considera el documento quirúrgico más antiguo del mundo, puesto que data aproximadamente del año 1600 a.C. y contiene varios casos clínicos, entre los que se incluye el de un paciente con cáncer. El papiro, además de mencionar irónicamente que el cáncer no tiene tratamiento ni cura, demuestra que el conocimiento médico de los egipcios era considerablemente superior al de Hipócrates, quien vivió 1000 años después. Si bien Hipócrates, padre griego de la medicina, fue quien empleó por primera vez el término *carcinos* (cangrejo) para describir a los tumores, fue posteriormente el médico Galeno quien perfeccionó la definición utilizando el término *oncos* (masa) para designar a cualquier crecimiento neoplásico (y de ahí el término de oncología) restringiendo el uso de *carcinos* para los tumores malignos.

Las investigaciones de Hipócrates se encontraban limitadas, puesto que estaba prohibida la disección de cadáveres, de manera que solo podía describir los tumores visibles. Además, los tratamientos que se empleaban entonces eran rudimentarios, reduciéndose frecuentemente a la sangría médica o a la administración de laxantes. Paulatinamente, se llegó a la conclusión de que el cáncer se podía desarrollar en cualquier parte del cuerpo, pero los avances científicos han estado obstaculizados durante muchos años por mitos y supersticiones, permaneciendo vigentes durante siglos los tratamientos más primitivos. Fue en 1902, cuando el brillante zoólogo Theodor Boveri sugirió que los cambios que se producen en las células podrían dar lugar a un crecimiento ilimitado y descontrolado. Él llegó a especular que el cáncer podría estar asociado a la radiación y a la agresión física o química, e incluso predijo la existencia de los denominados actualmente genes supresores tumorales y oncogenes.

El tiempo avanza, y aunque siguen existiendo muchos mitos falsos e incógnitas sobre el cáncer, en esta edición de *Veterinary Focus* esperamos ayudar a disipar la antigua creencia de que esta enfermedad no tiene tratamiento ni cura, puesto que, actualmente, el enfoque multimodal del cáncer, incluyendo los nuevos conocimientos y tratamientos oncológicos, ofrece una esperanza para las mascotas y sus propietarios.

Ewan McNeill – Editor jefe

Veterinary Focus – Vol 26 n°3 – 2016

Comité editorial

- Franziska Conrad, DVM, Comunicación científica, Royal Canin, Alemania
- Craig Datz, DVM, Dipl. ACVN, Director Sénior de Asuntos Científicos, Royal Canin, EE.UU.
- Pauline Devlin, BSc, PhD, Comunicación científica y Asuntos externos, Royal Canin, Reino Unido
- María Elena Fernández, DVM, Chile
- Joanna Gale, BVetMed, CertLAS, MRCVS, Ciencia y Comunicación

técnica, WALTHAM Centre for Pet Nutrition, Reino Unido

- Giulio Giannotti, BSc, Jefe de producto, Royal Canin, Italia
- Philippe Marniquet, DVM, Dipl. ESSEC, Responsable de Marketing para los Prescriptores Veterinarios, Royal Canin, Francia
- Sally Perea, DVM, Dipl. ACVN, Nutricionista, Royal Canin, EE.UU.
- Anne van den Wildenberg, DVM Gerente Técnico, Royal Canin Países Bajos

- Melinda Wood, DVM, MS, Dipl. ACVIM, Director de Asuntos Científicos, Royal Canin, EE.UU.

Supervisión de la traducción

- Elisabeth Landes, DVM (Alemán)
- Noemí Del Castillo, PhD (Español)
- Giulio Giannotti, BSc (Italiano)
- Matthias Ma, DVM (Chino)
- Minoru Fukuyama, DVM (Japonés)
- Boris Shulyak, PhD (Ruso)

Traductora:

María Elena Fernández, DVM

Editor adjunto: Buena Media Plus

Bernardo Gallitelli y Didier Oliveau

Dirección: 85, avenue Pierre-Grenier 92100 Boulogne-Billancourt, Francia

Teléfono: +33 (0) 1 72 44 62 00

Editor jefe: Ewan McNeill, BVMS,

Cert VR, MRCVS

Secretaría editorial

- Laurent Cathalan

lcathalan@buena-media.fr

- Alexia Kappelmann

Material gráfico

- Pierre Ménard

Impreso en la Unión Europea

ISSN 2430-7963

Circulación: 70.000 copias

Depósito legal: Noviembre 2016

Portada: Lauren Askin

Veterinary Focus se publica en Inglés, Francés, Alemán, Italiano, Español, Japonés, Chino, Ruso, y Polaco.

Los arreglos de licencia de los agentes terapéuticos propuestos para uso en especies de pequeños animales varían mucho a nivel mundial. En ausencia de una licencia específica, debe considerarse advertir sobre los posibles efectos secundarios, antes de la administración del medicamento.

Puede encontrar los números más recientes de *Veterinary Focus* en la página web de IVIS: www.ivis.org.



Terapias dirigidas contra el cáncer en el perro y el gato



■ Heather Gardner, DVM

Universidad Estatal de Ohio, Columbia OH, EE. UU.

La Dra. Garden es residente en Oncología y está compaginando la residencia con el doctorado en los Departamentos de Biociencia Veterinaria y Veterinaria Clínica de la Universidad Estatal de Ohio (UEO). La Dra. Garden se licenció en el 2011 por la Universidad Estatal de Washington y realizó un internado rotatorio en el Hospital Veterinario VCA *Alameda East* en Colorado. Posteriormente finalizó dos internados; uno en la especialidad de Oncología en la Universidad de Florida y otro en la realización de estudios clínicos en la Universidad Estatal de Ohio.



■ Cheryl London, DVM, PhD, Dipl. ACVIM (Oncología)

Universidad Estatal de Ohio, Columbia OH, EE. UU.

La Dra. London es titular de la Cátedra Thekla R. y Donald B. Shackelford de Medicina Canina. Es directora de la Oficina de Estudios Clínicos de la Facultad de Veterinaria y del Centro de Ciencias Clínicas y Translacionales de la UEO. Antes de trasladarse a Ohio, en el 2005, fue profesora adjunta en el Departamento de Ciencias Quirúrgicas y Radiológicas de la Universidad de California en Davis. La Dra. London se licenció en la Universidad de Tufts, finalizó la residencia en Oncología Médica en la Universidad de Wisconsin-Madison y obtuvo el doctorado en la Universidad de Harvard, donde continuó como investigadora postdoctoral en el Departamento de Patología. Sus temas de interés en investigación se centran principalmente en las terapias dirigidas y en la oncología translacional/comparativa.

PUNTOS CLAVE

- El cáncer es fundamentalmente una enfermedad genética y los cambios en las células tumorales, responsables de la desregulación de las proteínas, son los objetivos específicos de la intervención terapéutica.
- Los inhibidores tirosina quinasa y los anticuerpos monoclonales son los dos enfoques terapéuticos más comunes para bloquear los procesos necesarios para el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales.
- El objetivo de las terapias dirigidas consiste en inhibir las principales vías de señalización, o bien, en reforzar los mecanismos del sistema inmune.
- Una mayor investigación de los factores moleculares implicados en las células tumorales contribuirá al desarrollo de nuevos agentes para la terapia dirigida, tanto en medicina humana como veterinaria.

■ Introducción

Durante estos últimos veinte años, gracias a la mejor comprensión de las características moleculares e inmunológicas distintivas de las células tumorales, se han desarrollado numerosos tratamientos innovadores para el cáncer, culminando con un cambio paradigmático en el enfoque principal del tratamiento oncológico. Así, por ejemplo, se ha producido una mejora sustancial que trasciende la especie animal y el diagnóstico histopatológico del tumor al enfocar el tratamiento hacia las vías de transducción de las señales que son indispensables para el crecimiento y la metástasis de los tumores. Se ha determinado que la desregulación de una clase de proteínas celulares, conocidas como quinasas, es un importante factor molecular inductor de muchos tumores, por lo que, tanto en medicina humana como veterinaria, estas quinasas se han convertido en el objetivo terapéutico, revolucionando así el manejo de muchas neoplasias. Aunque en este artículo no se abordará la inmunoterapia, el sistema inmune es otro gran objetivo que ha generado un importante impacto en los resultados obtenidos en personas con cáncer. Los anticuerpos monoclonales son capaces de romper la inmunotolerancia, lo que da lugar a una gran respuesta antitumoral. Comprender el papel de las terapias dirigidas en oncología, tanto

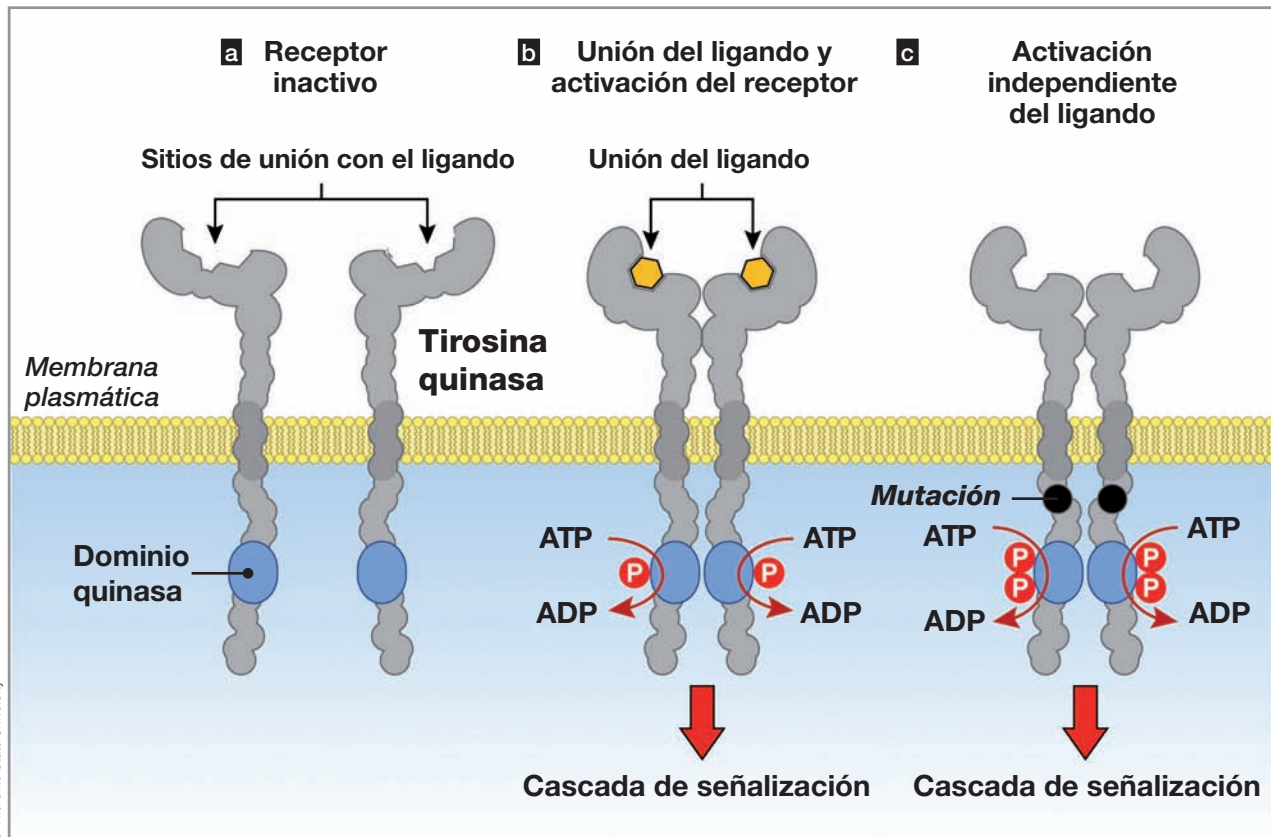
veterinaria como humana, así como la complejidad de las respuestas terapéuticas, resulta de suma importancia para poder continuar incorporando con éxito estas terapias en el manejo integral oncológico. En este artículo se analiza el concepto de los inhibidores tirosina quinasa y su potencial para el tratamiento del cáncer en pequeños animales.

■ La disregulación de las quinasas en el cáncer

Las quinasas son proteínas que regulan las principales vías de señalización para los procesos celulares como son el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación. Promueven la transducción de la señal dentro de la célula, uniéndose al ATP y catalizando la transferencia de los grupos fosfato del ATP a residuos de los aminoácidos diana (serina, treonina o tirosina) (1). Las quinasas pueden localizarse en la superficie celular (receptores tirosina quinasa RTK), en el citoplasma y en el núcleo. Normalmente, la señal se inicia cuando un factor de crecimiento (ligando) se une a una quinasa de la superficie celular, creando una serie de efectos en cascada descendente que, en último lugar, afectan a la expresión génica (1). La disregulación de las quinasas es un mecanismo

fundamental que utilizan las células tumorales para promover el crecimiento descontrolado y la supervivencia, constituyendo por este motivo un objetivo terapéutico muy interesante. En las células tumorales se han identificado múltiples mecanismos de disfunción de las quinasas, incluyendo mutaciones, translocaciones cromosómicas, sobreexpresión de genes y coexpresión del factor de crecimiento y del receptor de la quinasa ("bucle autocrino"), lo que se traduce en la constante activación de la quinasa (**Figura 1**). Por ejemplo, en aproximadamente el 30% de los mastocitomas (MCT) caninos se han identificado mutaciones en el receptor de la quinasa KIT¹ que consisten en la duplicación en tándem interna y en mutaciones puntuales, las cuales dan lugar a la activación de la quinasa sin necesidad de que se produzca la unión con el factor de crecimiento, promoviendo de esta manera el crecimiento descontrolado y la supervivencia de las células tumorales. De modo similar, en el MCT felino se han encontrado mutaciones en KIT² que resultan en la activación de la proteína (2). Recientemente, se han identificado mutaciones puntuales activadoras en la quinasa citoplasmática BRAF en más del 80% de las muestras evaluadas de carcinoma de células transicionales (3). En el hombre, se

Figura 1. Vía de señalización de receptores tirosina quinasa. Los receptores tirosina quinasa se encuentran en estado inactivo como monómeros en la membrana plasmática (a). La unión con el ligando induce la dimerización del receptor, la autofosforilación y la transducción descendente de la señal (b). Las mutaciones activadoras en la quinasa dan lugar a la autofosforilación constitutiva del receptor sin la necesidad de unión del ligando, provocando una transducción de la señal no regulada que promueve el crecimiento incontrolado y la supervivencia de las células tumorales (c).



han encontrado mutaciones idénticas en BRAF en el melanoma, cáncer tiroideo y cáncer de colon, y se sabe que dichas mutaciones contribuyen al crecimiento tumoral.

Los avances en el conocimiento de las vías de señalización aberrantes en las células tumorales han contribuido a la determinación de las quinasas clave para la inducción de tumores, y por tanto representan un objetivo prometedor para la intervención terapéutica. En medicina humana, tener como objetivo estas alteraciones fundamentales en las vías de señalización de los tumores ha llevado al éxito en el desarrollo de diferentes inhibidores quinasa. A pesar de que en medicina veterinaria este enfoque es reciente, su impacto ha supuesto un cambio en la forma de tratar a los perros y gatos con cáncer.

■ Inhibidores quinasa en el cáncer canino
Toceranib fosfato

Toceranib fosfato es un inhibidor tirosina quinasa de biodisponibilidad oral que bloquea la señalización de los receptores tirosina quinasa VEGFR2, PDGFR α/β , KIT, FIt3 y CSF1R. Presenta una significativa actividad frente a los MCT con mutaciones en *KIT* debido a su capacidad de bloquear la señalización de KIT. No obstante, este fármaco inicialmente se desarrolló como agente antiangiogénico debido a su capacidad de inhibir al VEGFR (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular) y al PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas), lo que le permite tener una actividad más amplia frente a varios tumores sólidos, como el carcinoma tiroideo y el adenocarcinoma de sacos anales.

El estudio clínico inicial en fase 1 del toceranib se realizó con 57 perros con distintas neoplasias (4). En este estudio el beneficio biológico fue del 54% (6 respuestas completas (RC), 10 respuestas parciales (RP) y 15 perros con enfermedad estable (EE)), obteniéndose mejores respuestas en los perros con MCT con mutaciones en *KIT*. Posteriormente, en un estudio clínico aleatorio, controlado con placebo, realizado en perros con MCT de grado 2 y 3 inoperable, se demostró una elevada actividad como agente único (es decir, siendo el único tratamiento administrado) con una respuesta objetiva (RO) del 42,8% (21 RC, 41 RP)

(5). Además, 16 perros tuvieron EE, de tal forma que el 60% mostró un beneficio clínico con toceranib. Las respuestas en los perros con mutaciones en *KIT* fueron dos veces más altas que en los perros sin dichas mutaciones, lo cual es consistente con la idea de que las mutaciones en *KIT* participan en el desarrollo del MCT canino.

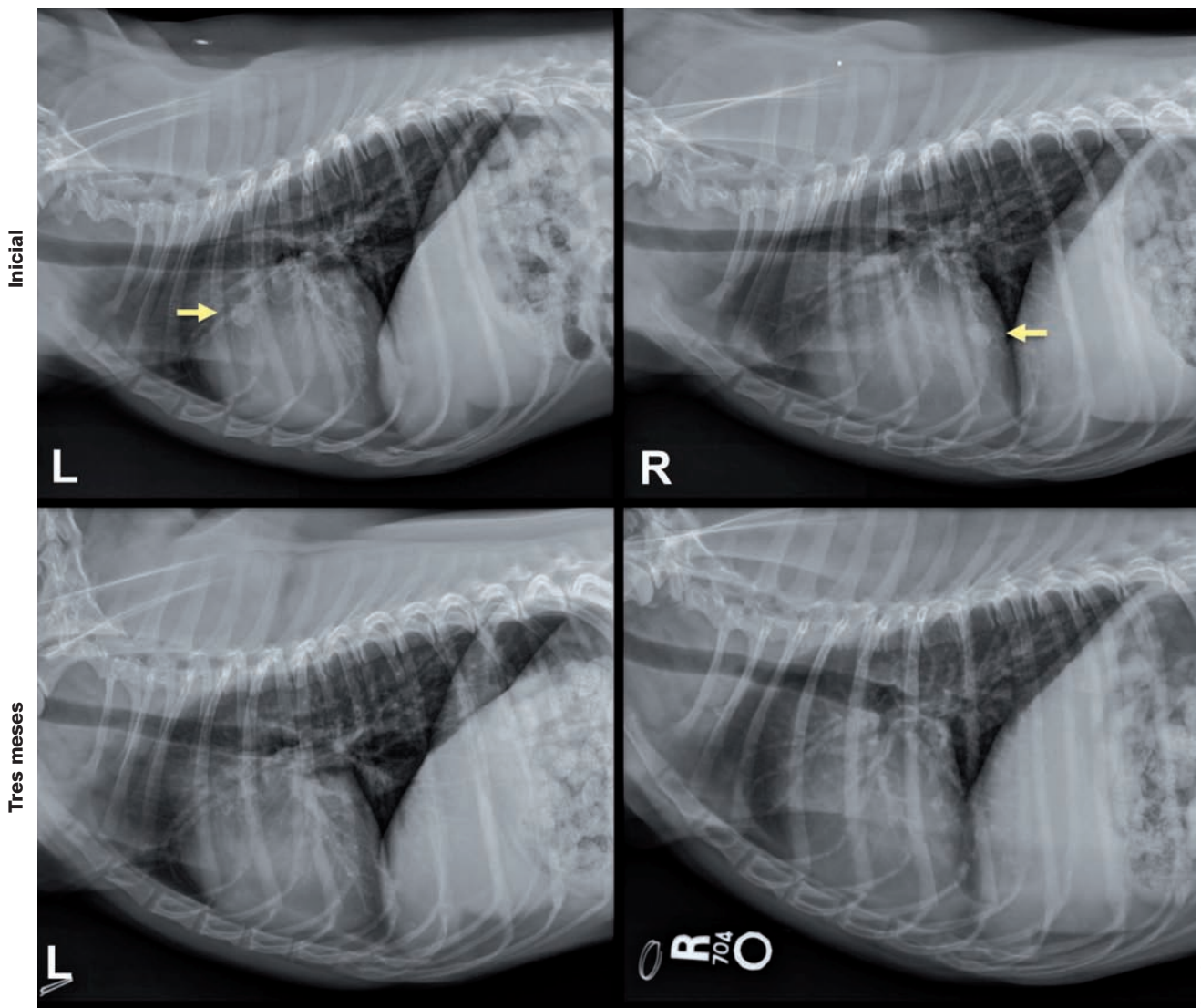
En la actualidad, toceranib se está utilizando en el tratamiento de varios tumores sólidos en el perro. En un análisis retrospectivo se observó beneficio clínico (RC + RP + EE) en el 74% de los perros (6). Entre los tumores en los que se observó una respuesta se incluyen el adenocarcinoma de sacos anales (28/32), el osteosarcoma metastásico (11/23), el carcinoma tiroideo (12/15), el carcinoma de cabeza y cuello (7/8) y el carcinoma nasal (5/7) (**Figura 2**). Estos resultados son significativos si tenemos en cuenta la tasa de respuesta a la quimioterapia tradicional con citostáticos, la cual es inferior al 20%, junto con la breve duración de la misma. Se están llevando a cabo investigaciones para determinar el papel de los objetivos específicos de toceranib mediante el estudio histopatológico de diferentes tumores y para identificar biomarcadores de respuesta a la terapia. Así por ejemplo, mientras que el PDGFR α/β y el VEGFR2 se expresan en el adenocarcinoma de sacos anales y en el carcinoma tiroideo, no parece que se encuentren constitutivamente activados, por lo que no es probable que en este tipo de tumores estos receptores sean la diana de toceranib (7).

Toceranib se ha evaluado principalmente a nivel de enfermedad macroscópica, pero se piensa que la tasa de respuesta a este nivel refleja su potencial de actividad en la enfermedad metastásica microscópica. Sin embargo, en dos estudios recientes no se encontraron evidencias del beneficio clínico de este enfoque. Se realizó un estudio clínico en perros con osteosarcoma apendicular (OSA), tratados previamente con amputación y quimioterapia con carboplatino y a los que se les administró aleatoriamente toceranib/piroxicam/ciclofosfamida o piroxicam/ciclofosfamida. La media del tiempo libre de enfermedad (TLE) en los perros del grupo control y en los que recibieron toceranib fue de 215 y 233 días, respectivamente

Definiciones de términos frecuentes*.

Tiempo libre de enfermedad (TLE)	Periodo de tiempo transcurrido sin progresión de la enfermedad desde el fin de la terapia
Supervivencia total (ST)	Periodo de tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta el fallecimiento
Dosis máxima tolerada (DMT)	Dosis más elevada de un fármaco que no provoca efectos secundarios inaceptables
Tiempo hasta la progresión (TP)	Periodo de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de la progresión de la enfermedad.

*Nótese que estas definiciones pueden variar en función de los diferentes estudios; el lector debe consultar la bibliografía para comprobar la definición que se ha utilizado en cada estudio.



© The Ohio State University

Figura 2. Respuesta al tratamiento con toceranib en un perro mestizo con carcinoma tiroideo metastásico. En las radiografías torácicas laterales se observan nódulos metastásicos pulmonares (flechas) antes del tratamiento con toceranib y tres meses después de iniciar dicho tratamiento.

($p = 0,274$); la supervivencia total (ST) media en el grupo control y en el tratado con toceranib fue de 242 y 318 días respectivamente ($p = 0,08$). La tasa de supervivencia al año en el grupo control fue del 35% frente al 38% del grupo que recibió toceranib (8). En el estudio se concluyó que la incorporación de toceranib en la terapia metronómica con piroxicam y ciclofosfamida tras la amputación y quimioterapia con carboplatino no mejoró la media del TLE, de la ST, ni la supervivencia al año en perros con OSA; tampoco se observó una mejoría de estos parámetros con respecto al carboplatino como único tratamiento. De forma similar, en un estudio clínico se evaluó la eficacia de toceranib en perros con hemangiosarcoma esplénico tras realizar una esplenectomía y recibir quimioterapia con doxorubicina, no observándose ningún beneficio en la

supervivencia si se administraba toceranib como tratamiento adicional (9).

Toceranib también se ha evaluado en combinación con otros tratamientos del cáncer canino. Se realizó un estudio en fase 1 en perros con tumores (no mastocitoma) con el objetivo de determinar la seguridad de la coadministración de toceranib y piroxicam (10). Las dosis administradas se incrementaron progresivamente hasta la dosis indicada en el prospecto de toceranib y la dosis estándar de piroxicam, no observándose una mayor frecuencia de efectos secundarios que requirieran el cese del tratamiento. Además, durante el estudio se observaron varias respuestas antitumorales. Aunque se consideró que la combinación de ambos fármacos a dosis estándar es segura en términos generales, no se realizó un seguimiento

para valorar si, transcurridos varios meses desde el tratamiento, los perros presentaban efectos secundarios gastrointestinales. No obstante, se concluyó que piroxicam y toceranib se pueden combinar siguiendo una pauta de días alternos (día 1 piroxicam, día 2 toceranib, día 3 piroxicam, etc.) para ayudar a disminuir cualquier riesgo de toxicidad.

Muchas veces, cuando toceranib se combina con los agentes quimioterápicos más habituales, las dosis máximas toleradas (DMT) suelen ser inferiores debido al desarrollo de neutropenia. En un estudio en fase 1 sobre la combinación de vinblastina y toceranib en perros con MCT, se determinó que la DMT de vinblastina era 1,6 mg/m² y la de toceranib 3,25 mg/kg cada 48 h (11). La toxicidad dosis-limitante (TDL) de esta combinación fue la neutropenia, sugiriendo la sensibilización del compartimento mielóide. A pesar de reducir un 50% la dosis de vinblastina, la RO fue del 71%, lo que sugiere una acción sinérgica o adicional. De manera similar, la TDL de la administración simultánea de lomustina y toceranib fue la neutropenia, la DMT de lomustina cuando se combina con toceranib es de 50 mg/m² cada 3 semanas (12). Aunque no fue el principal objetivo del estudio, se observaron RO (38,4%) en varias neoplasias malignas hematológicas y tumores sólidos. Recientemente, la administración de toceranib en forma pulsátil (administrándose los días 1, 3 y 5 de un ciclo de 21 días) en combinación con lomustina a dosis de 50 mg/m² administrada el día 3 de cada ciclo, se ha asociado con una RO del 46% (4 RC, 15 RP) en MCT inoperable (13). Al igual que en otros estudios de toceranib combinado, la TDL fue la neutropenia.

Toceranib también se ha evaluado en combinación con radioterapia en perros con MCT inoperable (14). Se administró toceranib a dosis de 2,75 mg/kg lunes, miércoles y viernes, en combinación con omeprazol, difenhidramina y prednisona (1 mg/kg cada 24 h) durante una semana, después de la cual se inició la radioterapia fraccionada (4 fracciones de 6 Gy cada 7 d). La RO fue del 76,4 % (58,8% RC, 17,6% RP), sin alcanzarse el tiempo medio de supervivencia total. Cabe destacar que con este protocolo no hubo un aumento de los efectos adversos. En otro estudio clínico se investigó la actividad biológica de toceranib combinado con radioterapia en el carcinoma nasal. En este estudio, los perros que únicamente recibieron radioterapia tuvieron una supervivencia media de 371 días, frente a los 615 días en los perros que también recibieron toceranib, sugiriéndose por tanto que el tratamiento combinado es más beneficioso para los perros con este tipo de tumor (15).

Mesilato de masitinib

Masitinib es un inhibidor tirosina quinasa que bloquea al receptor KIT, al PDGFR y a la quinasa citoplasmática Lyn. La actividad biológica de masitinib se ha demostrado en un

estudio clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, en fase 3 que incluía a 202 perros con MCT de grado 2 y 3 inoperable (16). Aunque no se observó un aumento significativo de la tasa de respuesta con masitinib respecto al placebo, en perros con mutación en *KIT* y sin ella, el tiempo hasta la progresión tumoral (TP) fue significativamente superior con masitinib (118 días vs. 75 días). Además, en un estudio posterior con 139 perros con MCT de grado 2 y 3 inoperable se demostró que el control de la enfermedad a largo plazo fue significativamente superior en los perros que recibieron masitinib, con una supervivencia a los 2 años del 36%, frente al 15% en los perros que no recibieron masitinib (17). También se ha comunicado la actividad de este fármaco frente al linfoma canino de células T, aunque de momento, los datos publicados al respecto son escasos.

Mesilato de imatinib

Imatinib es un inhibidor tirosina quinasa con actividad frente a las proteínas sintentizadas por el gen *Bcr-Abl* y frente a *KIT* y *PDGFR*. El imatinib se desarrolló en medicina humana para el tratamiento de la leucemia mielóide crónica (LMC), mostrando una respuesta de hasta el 90% (18), y se utiliza en veterinaria aunque oficialmente no esté aprobado su uso. A pesar de que imatinib no se ha evaluado en estudios clínicos prospectivos, se ha demostrado que presenta actividad antitumoral tanto en perros como en gatos. Se ha observado una respuesta objetiva a la administración de imatinib en el tratamiento del MCT (en perros con y sin mutación en *KIT*); en un estudio en perros con MCT se observó una disminución del tamaño del tumor en 10 de los 21 perros tratados con imatinib, respondiendo los 5 perros (4 RC, 1 RP) que presentaban una duplicación en tándem interna en *KIT* (19). Además, un perro con tumor estromal gastrointestinal (GIST) inoperable y mutación en el exón 11 de *KIT* respondió al imatinib (20).

Teniendo en cuenta los datos sobre el uso de imatinib en perros y gatos, es probable que las respuestas clínicas estén muy relacionadas con la mutación en *KIT*. Sin embargo, también se han observado respuestas en ausencia de esta mutación, sugiriendo otro mecanismo de desregulación de las quinasas. Por ejemplo, se ha indicado la presencia de mutaciones en *PDGFRα/β* en mastocitosis y GIST que responden a imatinib en ausencia de mutaciones concomitantes en *KIT* (21,22).

■ Inhibidores quinasa en el cáncer felino

La desregulación de las quinasas en el cáncer felino no está bien definida, aunque en el MCT felino se ha demostrado la presencia de mutaciones en *KIT* (2,23). Por consiguiente, son pocos los estudios realizados para evaluar la eficacia de los inhibidores tirosina quinasa en el gato con cáncer. En un estudio retrospectivo se evaluó la actividad de toceranib en gatos con carcinoma de células escamosas oral. En dicho

estudio se incluyeron 46 gatos; 23 recibieron tratamiento con toceranib (grupo 1) y los otros 23 gatos no (grupo 2). La respuesta biológica global del grupo 1 fue del 56,5%. El tiempo medio de supervivencia en el grupo 1 fue significativamente superior, con 123 días frente a 45 días en el grupo no tratado ($p = 0,01$). Los gatos que mejoraron o alcanzaron EE con el tratamiento con toceranib presentaron un mayor tiempo de supervivencia libre de progresión ($p < 0,0001$) y una mayor supervivencia media ($p = 0,0042$) que los que presentaban una enfermedad progresiva con toceranib (24). En cambio, en otro estudio en el que se evaluó el uso de toceranib en gatos con sarcoma asociado al punto de inyección (SAPI) no se observó una respuesta clínica, aunque la tolerancia al fármaco fue buena (25).

El perfil de seguridad de masitinib se evaluó en un estudio en fase 1 con gatos sanos (26), observándose proteinuria reversible (2/20 gatos) y neutropenia (3/20) junto con pérdida de peso durante la segunda semana de administración. En un estudio clínico en fase 1 de imatinib en el que se incluyeron 9 gatos con diferentes tipos de tumores sólidos, se determinó que la administración de 10 mg/kg cada 24 h era segura, siendo el principal efecto adverso una leve toxicidad gastrointestinal (27). Se ha indicado la actividad de imatinib en gatos con MCT con mutaciones en los exones 8 o 9 de *KIT*, observándose en un estudio una respuesta objetiva en 7 de 8 gatos (2,23).

Se ha identificado una fuerte positividad en la tinción de tejidos del SAPI felino para el PDGFR, y en líneas celulares del SAPI felino se ha demostrado la fosforilación del PDGFR β tras la exposición al PDFG (28). Se ha observado que masitinib inhibe la fosforilación del PDGFR en líneas celulares del SAPI (29). En un estudio clínico en fase 1 incluyendo 4 gatos con SAPI se observó estabilización de la enfermedad con imatinib (27). Aunque en el gato no se han identificado las mutaciones que puedan inducir el SAPI felino, el hecho de que imatinib inhiba la señalización del PDGF/PDGFR en el SAPI felino, así como el crecimiento tumoral en un modelo murino de xenoinjerto, refuerza la idea de que este pueda ser un agente terapéutico importante (28). Finalmente, es necesario realizar más investigaciones para definir con precisión el papel de los inhibidores de la tirosina quinasa en el cáncer felino.

■ Enfoque terapéutico

A pesar del carácter selectivo de muchos inhibidores de la tirosina quinasa, estos fármacos tienen un estrecho margen terapéutico, y sin un buen seguimiento y una evaluación minuciosa del paciente es posible que se desarrolle toxicidad. Además, los efectos adversos pueden exacerbarse debido a la presencia de comorbilidades asociadas a la enfermedad, por lo que la prevención y el manejo de los efectos adversos es un componente esencial del tratamiento.

Toceranib tiene un importante perfil de efectos adversos con la dosis indicada en el prospecto de 3,25 mg/kg en días alternos. En varios estudios se ha demostrado un beneficio clínico significativo y una adecuada efectividad del fármaco utilizando dosis inferiores, lo cual aumenta el perfil de seguridad y permite administrar toceranib sin necesidad de interrumpir el tratamiento tan a menudo como con dosis superiores (4,6,30). Cuando se administra toceranib a dosis de 2,4-2,9 mg/kg cada 48 h, los principales efectos adversos que se observan son la toxicidad gastrointestinal (de bajo grado), hematológica y musculoesquelética, siendo estos efectos fácilmente manejables con un tratamiento farmacológico concomitante (30). Teniendo en cuenta este estudio, la pauta de administración recomendada de toceranib es 2,5-2,75 mg/kg en días alternos o los lunes, miércoles y viernes.

La toxicidad clínica que se ha indicado tanto con toceranib como con masitinib incluye toxicidad gastrointestinal (GI) (anorexia, vómitos, diarrea), toxicidad renal (nefropatía perdedora de proteínas (NPP)), hipertensión y, con menos frecuencia, hepatotoxicidad, dolor muscular y pancreatitis. Aunque la toxicidad GI secundaria al tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa se maneja fácilmente, es importante intervenir pronto. Para prevenir la irritación/ulceración GI se puede administrar conjuntamente un inhibidor de la bomba de protones, como el omeprazol. La anorexia y la diarrea de grado leve se pueden tratar con antieméticos (maropitant, ondansetrón), prednisona y antidiarreicos (metronidazol, probióticos, loperamida), respectivamente. En caso de toxicidad GI de grado 2 se debe interrumpir el tratamiento temporalmente reanudándolo posteriormente a dosis más bajas.

En el perro se ha descrito hepatotoxicidad tras la administración de imatinib a dosis experimentales muy altas (100 mg/kg) y, anecdóticamente, a dosis terapéuticas (10 mg/kg) (31). También se ha comunicado hepatotoxicidad asociada a la administración de toceranib, la cual suele responder a la interrupción del tratamiento y administración de protectores hepáticos (SAME y silimarina). Al reanudar el tratamiento generalmente se modifica la dosis y/o la pauta de administración.

Aunque en la bibliografía veterinaria no se ha determinado claramente la incidencia de NPP, ahora que el seguimiento de los pacientes es más estrecho, se piensa que la NPP es una secuela relativamente frecuente de la administración de inhibidores de la tirosina quinasa, a pesar de que la causa se desconozca. Se ha indicado la necesidad de interrumpir el tratamiento con masitinib por pérdida importante de proteínas (albúmina, globulina) y efusión bicavitaria. Imatinib suele tolerarse bien, aunque se ha comunicado un caso de NPP en un gato con síndrome hipereosinofílico a dosis de 9,6 mg/kg/día (32). También se ha descrito hipertensión en perros tratados con toceranib, aunque en la actualidad se desconoce

su incidencia. En caso de NPP inducida por toceranib, se suele instaurar un tratamiento con IECA junto con la interrupción de la administración de toceranib. La duración de dicha interrupción depende del estado de salud del animal, pero siempre que sea posible los signos clínicos adversos deben haber desaparecido antes de reiniciar el tratamiento con toceranib. Una vez reiniciado el tratamiento está justificado realizar un estrecho seguimiento del cociente proteína/creatinina para asegurarse de que no haya un agravamiento de la NPP. Es frecuente observar hipertensión junto con la NPP, en cuyo caso se suele instaurar un tratamiento con amlodipino para manejar esta toxicidad.

^{1,2} KIT^{*} es el receptor de la tirosina quinasa que está codificado por el gen *KIT*^{*}.

Bibliografía

- Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2010;141(7):1117-1134.
- Isotani M, Yamada O, Lachowicz JL, et al. Mutations in the fifth immunoglobulin-like domain of Kit are common and potentially sensitive to imatinib mesylate in feline mast cell tumours. *Br J Haematol* 2010;148(1):144-153.
- Decker B, Parker HG, Dhawan D, et al. Homologous mutation to human BRAF V600E is common in naturally occurring canine bladder cancer – evidence for a relevant model system and urine-based diagnostic test. *Mol Cancer Res* 2015;13(6):993-1002.
- London CA, Hannah AL, Zadovoskaya R, et al. Phase I dose-escalating study of SU11654, a small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, in dogs with spontaneous malignancies. *Clin Cancer Res* 2003;9(7):2755-2768.
- London CA, Malpas PB, Wood-Follis SL, et al. Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision. *Clin Cancer Res* 2009;15(11):3856-3865.
- London C, Mathie T, Stingle N, et al. Preliminary evidence for biologic activity of toceranib phosphate (Palladia[®]) in solid tumours. *Vet Comp Oncol* 2012;10(3):194-205.
- Urie BK, Russell DS, Kisseberth WC, et al. Evaluation of expression and function of vascular endothelial growth factor receptor 2, platelet derived growth factor receptors-alpha and -beta, KIT, and RET in canine apocrine gland anal sac adenocarcinoma and thyroid carcinoma. *BMC Vet Res* 2012;8(1):67.
- London CA, Gardner HL, Mathie T, et al. Impact of toceranib/ piroxicam/ cyclophosphamide maintenance therapy on outcome of dogs with appendicular osteosarcoma following amputation and carboplatin chemotherapy: a multi-institutional study. Bouvard D (ed). *PLoS ONE* 2015;10(4):e0124889.
- Gardner HL, London CA, Portela RA, et al. Maintenance therapy with toceranib following doxorubicin-based chemotherapy for canine splenic hemangiosarcoma. *BMC Vet Res* 2015;11(1):131.
- Chon E, McCartan L, Kubicek LN, et al. Safety evaluation of combination toceranib phosphate (Palladia[®]) and piroxicam in tumour-bearing dogs (excluding mast cell tumours): a phase 1 dose-finding study. *Vet Comp Oncol* 2012;10(3):184-193.
- Robat C, London C, Bunting L, et al. Safety evaluation of combination vinblastine and toceranib phosphate (Palladia[®]) in dogs: a phase I dose-finding study. *Vet Comp Oncol* 2012;10(3):174-183.
- Pan X, Tsimbas K, Kurzman ID, et al. Safety evaluation of combination CCNU and continuous toceranib phosphate (Palladia[®]) in tumour-bearing dogs: a phase 1 dose-finding study. *Vet Comp Oncol* 2016;14(2):202-209.
- Burton JH, Venable RO, Vail DM, et al. Pulse administered toceranib phosphate plus lomustine for treatment of unresectable mast cell tumors in dogs. *J Vet Intern Med* 2015;29(4):1098-1104.
- Carlsten KS, London CA, Haney S, et al. Multicenter prospective trial of hypofractionated radiation treatment, toceranib, and prednisone for measurable canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med* 2012;26(1):135-141.
- Ehling T, Klein M, Smith L, et al. A multi-center VRTOG study examining the efficacy of toceranib phosphate (Palladia[®]) as a primary and/or adjuvant agent in the treatment of canine nasal carcinoma [Abstract]. *Vet Cancer Soc* 2014;10:9-11.
- Hahn KA, Oglivie G, Rusk T, et al. Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med* 2008;22(6):1301-1309.
- Hahn KA, Legendre AM, Shaw NG, et al. Evaluation of 12- and 24-month survival rates after treatment with masitinib in dogs with non-resectable mast cell tumors. *Am J Vet Res* 2010;71(11):1354-1361.
- O'Brien SG, Guillhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(11):994-1004.
- Isotani M, Ishida N, Tominaga M, et al. Effect of tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate on mast cell tumors in dogs. *J Vet Intern Med* 2008;22(4):985-988.
- Kobayashi M, Kuroki S, Ito K, et al. Imatinib-associated tumour response in a dog with a non-resectable gastrointestinal stromal tumour harbouring a c-kit exon 11 deletion mutation. *Vet J* 2013;198(1):271-274.
- Pardanani A, Ketterling RP, Brockman SR, et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFR α fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003;102(9):3093-3096.
- Lasota J, Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin Diagn Pathol* 2006;23(2):91-102.
- Isotani M, Tamura K, Yagihara H, et al. Identification of a c-kit exon 8 internal tandem duplication in a feline mast cell tumor case and its favorable response to the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. *Vet Immunol Immunopathol* 2006;114(1-2):168-172.
- Wiles V, Hohenhaus A, Lamb K, et al. Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia[®]) in cats with oral squamous cell carcinoma. *J Feline Med Surg* 2016. (epub ahead of print)
- Holtermann N, Kiupel M, Hirschberger J. The tyrosine kinase inhibitor toceranib in feline injection site sarcoma: efficacy and side effects. *Vet Comp Oncol* 2016 (epub ahead of print).
- Daly M, Sheppard S, Cohen N, et al. Safety of masitinib mesylate in healthy cats. *J Vet Intern Med* 2011;25(2):297-302.
- Lachowicz JL, Post GS, Brodsky E. A phase 1 clinical trial evaluating imatinib mesylate (Gleevec) in tumor-bearing cats. *J Vet Intern Med* 2005;19(6):860-864.
- Katayama R, Huelsmeyer MK, Marr AK, et al. Imatinib mesylate inhibits platelet-derived growth factor activity and increases chemosensitivity in feline vaccine-associated sarcoma. *Cancer Chemo Pharma* 2004;54(1):25-33.
- Lawrence J, Saba C, Gogal R Jr, et al. Masitinib demonstrates anti-proliferative and pro-apoptotic activity in primary and metastatic feline injection-site sarcoma cells. *Vet Comp Oncol* 2011;10(2):143-154.
- Bernabe LF, Portela R, Nguyen S, et al. Evaluation of the adverse event profile and pharmacodynamics of toceranib phosphate administered to dogs with solid tumors at doses below the maximum tolerated dose. *BMC Vet Res* 2013;9(1):190.
- Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000;105(1):3-7.
- Backlund B, Cianciolo RE, Cook AK, et al. Minimal change glomerulopathy in a cat. *J Feline Med Surg* 2011;13(4):291-295.

Conclusiones

Tanto en oncología humana como veterinaria se está realizando una rigurosa investigación de los inhibidores tirosina quinasa. Dado el éxito inicial sin precedentes que se ha obtenido, se ha producido un rápido avance con el fin de determinar los complejos mecanismos implicados en el desarrollo de las neoplasias. Es probable que algunos de estos nuevos avances se puedan aplicar en medicina veterinaria proporcionando un aumento sustancial de los recursos disponibles, lo cual impactará en última instancia en el número de perros y gatos con cáncer tratados con éxito.

Particularidades del paciente felino con cáncer



■ Erika Krick, VMD, Dipl. ACVIM (Oncología)

Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Pensilvania, Filadelfia, EE. UU.

La Dra. Krick estudió Veterinaria en la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Pensilvania, donde continuó su formación realizando un internado rotatorio en Medicina y Cirugía de Pequeños Animales y una residencia en Oncología Médica. En el 2009 comenzó a trabajar en dicha Facultad. Actualmente es profesora adjunta de Oncología y jefa del Servicio de Oncología, sus investigaciones se centran en el linfoma felino y en la caquexia tumoral. Sus principales temas de interés como docente son la oncología clínica y las habilidades de comunicación.

■ Introducción

El tratamiento oncológico en el perro y el gato es cada vez más frecuente, no solo en las clínicas de referencia sino también en las clínicas de primera opinión. Por ejemplo, según una encuesta realizada en el Reino Unido, el 70,8% de las clínicas veterinarias utilizó quimioterapia durante el año anterior a la encuesta y el 39,6% remitió pacientes a otra clínica para recibir dicho tratamiento (1). Los fármacos que se prescribieron con más frecuencia fueron la ciclofosfamida (en el 92,4% de las

clínicas) y la vincristina (89,6%), seguida del clorambucilo (42,8%) y de la doxorubicina (30,1%); no es de extrañar que estos fármacos sean los más utilizados dada la frecuencia del linfoma en los animales. El gato, comparado con otros animales domésticos (y las personas), es una especie única en muchos sentidos – es un carnívoro estricto, depredador, en muchos casos con un parecido sorprendente, por su apariencia y comportamiento, a sus grandes parientes salvajes; además, la mayoría de las razas felinas tienen un tamaño corporal similar. El cáncer también presenta particularidades en esta especie, por lo que a la hora de plantear las opciones terapéuticas es importante tenerlas en cuenta. Un ejemplo es el linfoma con sus diferentes formas de presentación, ya que en el gato, a diferencia de otras especies, el linfoma multicéntrico es raro, siendo más frecuente la forma gastrointestinal. Las opciones terapéuticas y el pronóstico varían en función del tipo de linfoma. Otros ejemplos son el osteosarcoma apendicular, el cual no suele metastatizar en el gato (a diferencia del perro) y el mastocitoma esplénico, que tiene un buen manejo en esta especie. Sin embargo, en este artículo no se abordarán las neoplasias específicas del gato, sino que se realizará una revisión de las principales dificultades que pueden surgir en el tratamiento del gato con cáncer.

PUNTOS CLAVE

- El comportamiento biológico de muchas neoplasias felinas, así como las recomendaciones terapéuticas y el pronóstico, son diferentes con respecto a otras especies con neoplasias similares. Por tanto, el enfoque de las neoplasias felinas se debe basar en la información específica de esta especie.
- Para mejorar el cumplimiento de las recomendaciones clínicas es necesario comunicar claramente al propietario las posibles opciones terapéuticas, así como saber manejar sus expectativas.
- Con frecuencia el gato con linfoma ya presenta signos clínicos en el momento del diagnóstico; el mantenimiento de una buena calidad de vida durante el tratamiento dependerá del tratamiento de soporte y de la quimioterapia.
- La característica distintiva de la caquexia es la pérdida de masa muscular, mientras que la pérdida de tejido adiposo indica un aporte inadecuado de calorías. En el paciente oncológico felino se debe evaluar tanto la presencia de masa muscular como la de masa grasa.

■ Diagnóstico y estadio clínico

El procedimiento diagnóstico del gato con cáncer es similar al de otras especies, al igual que las pruebas necesarias para establecer el estadio clínico de la enfermedad. Dependiendo del tipo de neoplasia y del estado clínico del paciente se recomendará realizar una citología o una biopsia, existiendo varias opciones para tomar la muestra (2) según la localización del órgano afectado o de la masa en cuestión (aspiración con aguja fina, biopsia incisional/escisional, endoscopia, laparoscopia o laparotomía exploratoria).

La realización de otras pruebas diagnósticas dependerá del diagnóstico diferencial, de los hallazgos de la exploración física, de los resultados de las pruebas iniciales y del estado del paciente.

Al igual que en otras especies, las pruebas recomendadas para determinar el estadio clínico dependen del diagnóstico inicial. Cuando el gato presenta signos clínicos y se diagnostica un cáncer es posible que estas pruebas ya se hayan realizado como parte del procedimiento diagnóstico, por lo que puede que no sea necesario realizar más. No obstante, en el caso del linfoma es recomendable descartar la infección por el virus de la leucemia felina. Además, la mayoría de los gatos con linfoma de células pequeñas presentan deficiencia de cobalamina, siendo recomendable determinar la concentración sérica de cobalamina y suplementar en consecuencia (3).

■ Dificultades en el tratamiento

Administración de fármacos

Las principales opciones terapéuticas en el gato con cáncer son similares a las de otras especies. Sin embargo, en el caso del gato, la administración de fármacos puede suponer un reto, siendo importante considerar si el propietario es capaz de ello (y de llevar al gato a la clínica), lo cual ayudará a planificar el tratamiento para que sea lo más constante y menos estresante posible. Algunos gatos no toleran permanecer inmóviles durante una inyección o infusión intravenosa (IV), pudiendo necesitar la sedación para garantizar la administración segura de los quimioterápicos irritantes o vesicantes de los tejidos, como los alcaloides de la vinca y la doxorubicina. La sedación supone un mayor coste y tiempo de consulta, además, sedar al paciente cada semana para recibir el tratamiento no es lo ideal. Una posible alternativa consiste en administrar los fármacos por vía intraperitoneal (IP); esta vía resulta más segura (para el gato y el personal que administra la quimioterapia) y se tolera mejor. En un estudio retrospectivo con 26 gatos, a los que se les administró vía IP vincristina y ciclofosfamida como parte del protocolo COP (ciclofosfamida, vincristina, prednisolona) para el tratamiento del linfoma, no se observó ningún efecto adverso asociado a las inyecciones IP (4). En este estudio se obtuvo una respuesta del 76,9% (con una respuesta parcial de un 19,2% y solo un gato sin respuesta al tratamiento), siendo este resultado similar o mejor al de otros estudios en los que se utilizó el protocolo COP para el tratamiento del linfoma felino. La media del tiempo libre de enfermedad fue de 421 días, lo cual, una vez más, es un resultado mejor si se compara con el de otros estudios. Los gatos toleraron bien las inyecciones IP, y los autores del estudio indicaron que el personal que manipulaba a los gatos durante el

tratamiento no sufrió lesiones. Cabe señalar que 10 de los gatos presentaban linfoma nasal, lo cual pudo sesgar los resultados hacia un pronóstico más favorable en comparación con otros estudios. No obstante, según este estudio, la administración IP de quimioterápicos pareció tolerarse bien, pudiendo representar una alternativa a la sedación y a la administración IV. En gatos sanos la biodisponibilidad de la vincristina y de la ciclofosfamida IP es del 100% y del 76%, respectivamente, por lo que esta vía de administración parece razonable para esta especie (5).

En ocasiones es especialmente complicado administrar medicación oral a un gato, suponiendo una fuente de estrés importante para los propietarios y pudiendo afectar al vínculo con su mascota. Si el propietario necesita administrar varios fármacos al gato puede combinarlos introduciéndolos en una cápsula de gelatina y así dar un único comprimido. Algunas farmacias ofrecen la posibilidad de combinar dos fármacos en uno. Muchos fármacos orales también se pueden preparar en fórmula líquida, pudiendo adaptar la concentración (y el sabor) a la medida del gato para minimizar el volumen de fármaco necesario (**Figura 1**). Sin embargo, no es recomendable reformular quimioterápicos en forma líquida, puesto que las personas que conviven con el gato tienen un mayor riesgo de exposición al fármaco, especialmente si después de administrarlo el gato escupe el líquido o presenta hipersalivación.

Las presentaciones transdérmicas de algunos fármacos, como la prednisolona y otros agentes empleados en el

Figura 1. Este gato acepta voluntariamente una preparación de prednisolona en suspensión oral.



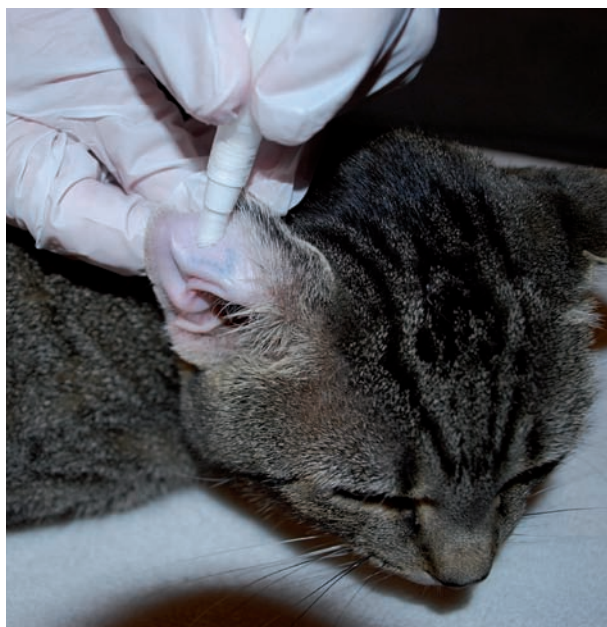
© Erika Krick

tratamiento de soporte, se pueden utilizar, pero se desconoce la biodisponibilidad de los fármacos mediante esta vía de administración (**Figura 2**). Por tanto, si un gato no responde al tratamiento transdérmico es posible que sea porque los fármacos no estén funcionando o porque no se estén absorbiendo. Una vez más, se debe resaltar la importancia de no administrar por vía transdérmica algunos fármacos como los agentes quimioterápicos, puesto que el riesgo de exposición para las personas es extremadamente alto.

Algunos gatos toleran mejor las inyecciones subcutáneas que los comprimidos orales, y si el propietario es capaz de aplicarlas bien en casa esta puede ser una posible opción para la administración de glucocorticoides (dexametasona) y de otros fármacos del tratamiento de soporte (p. ej., maropitant). De nuevo, la autora no recomienda dejar que los propietarios administren quimioterápicos por esta vía.

Tratamiento de soporte

El principal objetivo del tratamiento del cáncer en el gato consiste en mejorar su calidad de vida, y esto es particularmente importante cuando el gato ya presenta signos clínicos en el momento del diagnóstico. Siempre que sea necesario se debe proporcionar una adecuada analgesia, pero lo que puede resultar más complicado es mejorar la calidad de vida intentando contrarrestar los efectos adversos de la quimioterapia. Afortunadamente, hay varios fármacos que se pueden utilizar para el tratamiento de soporte, siempre que el propietario los pueda administrar. Los signos clínicos más frecuentes del paciente con cáncer, así como los efectos adversos de la quimioterapia, que tienen un impacto en la calidad de vida son las náuseas/vómitos, la disminución del apetito y la pérdida de peso. La autora suele utilizar ondansetrón y maropitant para tratar las náuseas, y si el gato sigue mostrando poco apetito a pesar de la administración de antieméticos incorpora también prednisolona y/o mirtazapina. Si el apetito no mejorase también se puede considerar el acetato de megestrol, no obstante, este fármaco tiene muchos efectos secundarios potenciales (incluyendo diabetes *mellitus* y carcinoma mamario), por lo que la autora prefiere utilizarlo únicamente como tratamiento paliativo en estadios finales y en pacientes cuidadosamente seleccionados (6). El acetato de megestrol es un potente supresor del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal; en gatos sanos se han observado alteraciones en los niveles de cortisol post-ACTH una semana después de iniciar el tratamiento con acetato de megestrol (7); por este motivo es esencial advertir a los propietarios que la administración de este medicamento no se debe interrumpir bruscamente. Cabe señalar que en este estudio, los otros gatos que recibieron prednisolona no mostraron el mismo grado de supresión del eje.



© Erika Křátek

Figura 2. Algunos fármacos se pueden aplicar por vía transdérmica en la cara interna del pabellón auricular. Los propietarios deben utilizar guantes al aplicar estos productos para evitar su exposición.

La nutrición enteral por sonda es un tema controvertido en oncología felina. Mediante la sonda de alimentación se puede garantizar la administración de la cantidad adecuada de alimento y agua, siendo más fácil calcular las calorías que el gato consume, a diferencia de cuando se alimenta espontáneamente. Muchas veces es posible administrar fármacos a través de la sonda, lo cual reduce el estrés tanto del propietario como del gato. El inconveniente de este modo de alimentación es que el propietario puede mantener vivo al gato con una deficiente calidad de vida, prolongando su sufrimiento más que reduciéndolo. Por tanto, es esencial comunicar al propietario cuál es la finalidad de la alimentación por sonda y garantizar que ambos, veterinario y propietario, comparten los mismos objetivos y expectativas con respecto a la situación clínica del gato.

En dos estudios se analizaron los resultados de la alimentación por sonda en gatos, encontrándose que la mayoría de los propietarios se sentían cómodos utilizando esta vía de alimentación. En uno de los estudios (8) se comparó la utilización de 21 sondas de gastrostomía endoscópica percutánea (GEP) frente a 46 sondas de esofagostomía (E). Las enfermedades más frecuentes de los gatos incluidos en el estudio fueron la enfermedad hepática (sobre todo lipidosis hepática) y el cáncer. Todos los propietarios de los gatos con sondas de GEP afirmaron que se sentían cómodos utilizando la sonda y solo un propietario de un gato con una sonda de E indicó que este método de alimentación le parecía incómodo.

No se observaron diferencias significativas entre las sondas de GEP y E con respecto al número y gravedad de las complicaciones, nivel de comodidad del propietario, dificultad o facilidad al utilizar la sonda inicialmente y cambio de peso corporal. El número de días que se mantuvo la sonda de E fue significativamente inferior al de la sonda de GEP. En el otro estudio (9) se evaluó específicamente la sonda de E en 60 gatos y se observó que el peso de la mayoría de los gatos aumentó o permaneció estable con la sonda de alimentación, la cual se mantuvo durante una media de 23 días. Las complicaciones que se registraron fueron vómitos (incluyendo vomitar la sonda), edema en la cabeza e inflamación o infección en el lugar de inserción de la sonda. Estas complicaciones se presentaron en aproximadamente un tercio de los pacientes. Cabe señalar que ambos estudios se publicaron hace 12-18 años, siendo razonable pensar que durante estas dos décadas se ha producido una mejora con respecto a la habilidad para colocar la sonda, la comunicación con el propietario sobre el uso de la sonda y las dietas disponibles para este tipo de alimentación. Hasta donde tiene conocimiento la autora, no se han publicado otros estudios más recientes en gatos con sondas de E en los que se indique el impacto sobre el peso corporal así como el nivel de satisfacción de los propietarios. No obstante, en un estudio reciente se evaluó la influencia del cambio de peso durante el tratamiento de linfoma felino en el pronóstico; a 21 de los gatos del estudio se les colocó una sonda de alimentación enteral (10), la mayoría presentaban un linfoma de células pequeñas, y no se encontró una asociación significativa entre la alimentación por sonda y el cambio de peso corporal.

La alimentación por sonda puede ser útil para mejorar el estado nutricional del gato con apetito disminuido o anorexia durante el tratamiento oncológico. Aunque se proporcione una cantidad adecuada de calorías no todos los pacientes aumentarán de peso. La continua pérdida de peso cuando el aporte de calorías es adecuado es una característica distintiva del síndrome de caquexia tumoral.

Tabla 1. Sistema de puntuación para evaluar la masa muscular en el gato. Se evalúa la masa muscular temporal, escapular y de las extremidades posteriores (20).

Puntuación	Pérdida de masa muscular
0	Grave (gran pérdida muscular)
1	Moderada (notable pérdida muscular)
2	Leve (ligera pérdida muscular)
3	Normal (sin pérdida muscular)

■ Caquexia tumoral

La caquexia tumoral es un síndrome bien descrito en medicina humana, pero dada su complejidad y la variedad de factores involucrados, actualmente no existe un tratamiento de apoyo estándar para su manejo. Las características más frecuentes del paciente con caquexia tumoral incluyen: pérdida de peso corporal a pesar del aporte adecuado de calorías, pérdida de masa muscular, sensación precoz de saciedad, disminución del apetito, aumento de los niveles séricos de las citoquinas inflamatorias, mala tolerancia al tratamiento oncológico y deficiente respuesta al mismo (11-16). Se estima que la caquexia tumoral afecta hasta al 80% de las personas con algunos tipos de cáncer (17,18) y es un factor pronóstico de supervivencia negativo e independiente (12,13).

Un número considerable de pacientes oncológicos felinos presenta problemas relacionados con la pérdida de peso y el consumo de alimento. El propietario muchas veces indica que el gato se sacia pronto – al inicio parece interesado por la comida y se acerca al comedero, pero después de unos pocos bocados deja de comer. En estos gatos, la pérdida de peso puede ser la consecuencia de un bajo consumo de calorías debido a la sensación de malestar, ya sea por el cáncer, por el tratamiento o por ambas cosas. No obstante, esta situación no explica la pérdida específica de masa muscular que se observa en muchos gatos con cáncer. Durante el ayuno prolongado (aporte calórico inadecuado) el organismo intenta conservar la masa muscular, de manera que lo primero que se pierde es el tejido graso. Durante la caquexia ocurre justo lo contrario – el organismo degrada preferentemente la masa muscular, con o sin pérdida de masa grasa. En el paciente oncológico felino es importante evaluar tanto la presencia de tejido graso como de masa muscular, puesto que en el sistema actual de puntuación de la condición corporal (PCC) se incluye la valoración del tejido adiposo, pero no específicamente la de la masa muscular (**Tablas 1 y 2, Figuras 3 y 4**). Si solo se considera la PCC es posible no identificar la pérdida de masa muscular moderada o grave en gatos con sobrepeso u obesidad (**Figura 5**).

Tabla 2. Sistema de puntuación para evaluar la masa grasa en el gato. Se evalúa el área sobre las costillas y el depósito de grasa abdominal (20).

Puntuación	Masa grasa
0	Ausente
1	Disminuida
2	Normal
3	Aumentada

© Nicholas Lehmann, PE

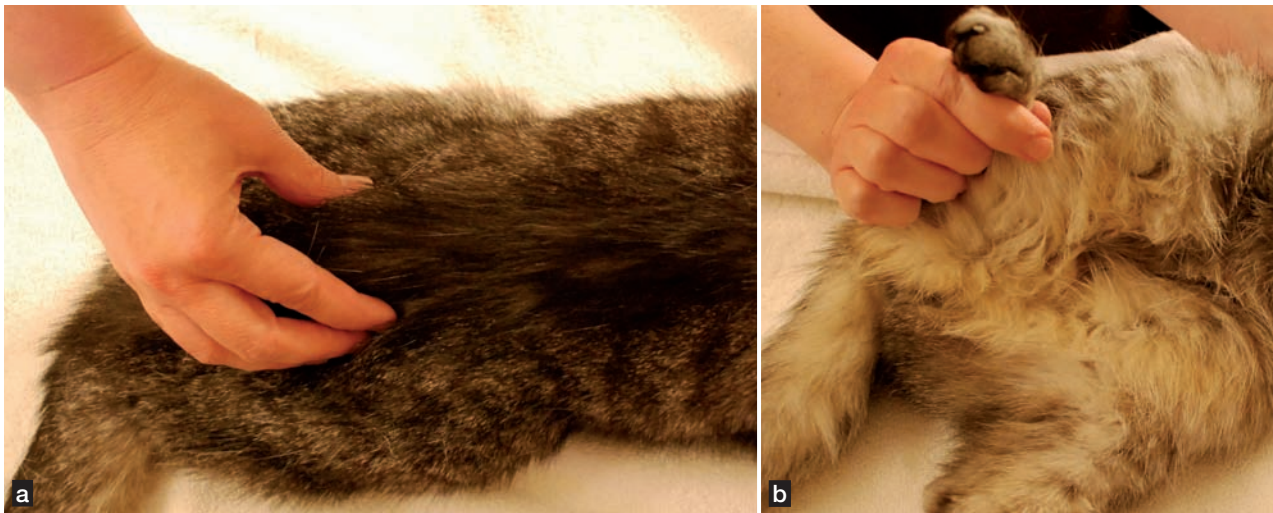


Figura 3. Gato con pérdida significativa de masa muscular en la zona de la escápula y de la columna vertebral (a) y ausencia de depósito de grasa abdominal (b). La puntuación fue 0 tanto para la masa muscular como para el tejido graso.

© Nicholas Lehmann, PE

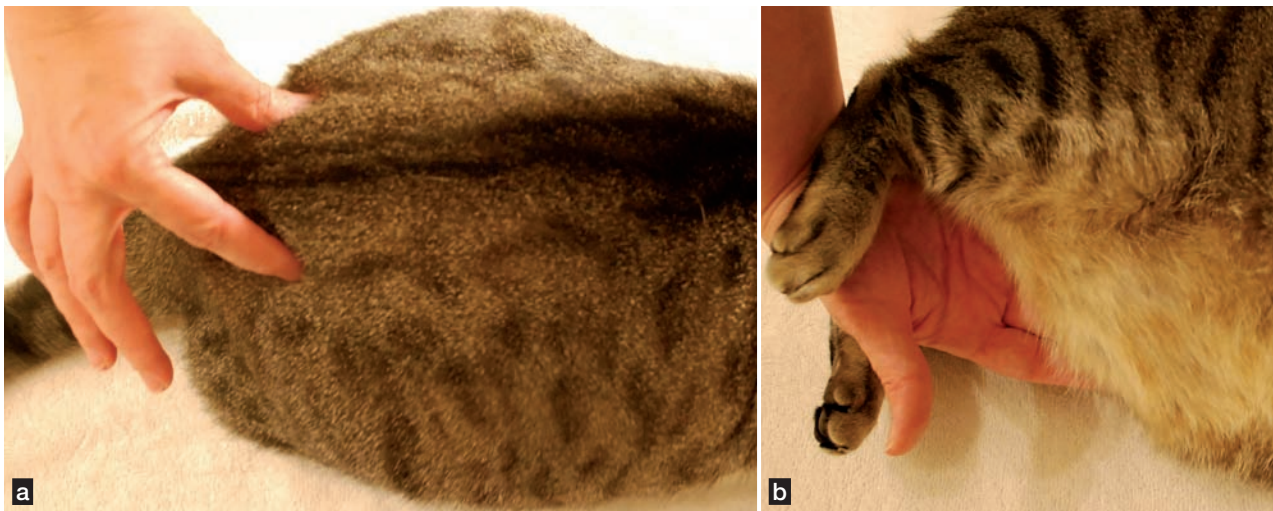


Figura 4. A diferencia del gato de la Figura 3, este gato presenta una masa muscular normal con una puntuación de 3 (a) y un notable depósito de grasa abdominal (b) correspondiéndole una puntuación 3 de tejido graso.

© Erika Krick



Figura 5. Gato con pérdida significativa de masa muscular, siendo visiblemente prominentes las alas del ilion y las vértebras lumbares (a), a pesar de la notable cantidad de tejido adiposo, tal y como se evidencia por el depósito de grasa abdominal (b). Estas características son indicativas de caquexia junto con obesidad. Aunque este gato no se encuentra en fase de ayuno prolongado, la pérdida de masa muscular es consistente con un proceso metabólico (en este caso cáncer) responsable de la degradación y pérdida muscular.

En un estudio prospectivo se evaluó la influencia del peso y de la condición corporal en gatos con cáncer, observándose que la gran mayoría (91%) mostraba una evidente pérdida de masa muscular (puntuación 0-1 de la masa muscular) y muchos gatos (60%) presentaban una evidente pérdida de tejido adiposo (puntuación de 0-1) (19). Los gatos con menor peso corporal o PCC presentaron menores supervivencias, relacionándose con la remisión de la enfermedad; así, los gatos con remisión completa tenían un mayor peso y PCC que los gatos sin remisión. En otros estudios se ha demostrado que los gatos que presentan pérdida de peso antes de iniciar la quimioterapia o bien su peso en ese momento es inferior al de la media tienen supervivencias más cortas (20,21).

En un reciente estudio retrospectivo en gatos con linfoma que recibieron quimioterapia se comparó la supervivencia en función del cambio de peso durante el tratamiento (10). En este estudio se incluyeron gatos con linfoma de células pequeñas y de células grandes, se registró y se comparó el peso corporal al inicio del tratamiento y transcurridos 1, 2 y 3 meses. Los gatos se clasificaron en grupos en función de si su peso aumentaba (como mínimo un 5% más), disminuía (al menos un 5% de pérdida) o se mantenía estable (cambio de peso inferior al 5%) en estos meses con respecto al peso inicial. No se observaron diferencias significativas en cuanto al cambio de peso en los gatos con linfoma de células pequeñas, pero sí se observaron diferencias significativas en los gatos con linfoma de células grandes después de un mes con tratamiento. Particularmente, los gatos con una pérdida de peso superior al 5% tuvieron una menor esperanza de vida que el resto de los gatos. Esta misma tendencia se observó al cabo de dos meses, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Estos estudios confirman que el peso corporal inicial y los cambios de peso durante el tratamiento tienen un valor pronóstico para la supervivencia del gato con cáncer, específicamente en el gato con linfoma. Si además se tiene en cuenta que la mayoría de los gatos con cáncer tienen una pérdida de masa muscular clínicamente evidente, se puede concluir que algunos gatos con cáncer presentan características clínicas del síndrome de caquexia tumoral. Es necesario realizar más investigaciones para evaluar las estrategias terapéuticas que se pueden utilizar para revertir el estado de caquexia.

■ Calidad de vida

En la actualidad, solo hay un estudio en el que se haya evaluado específicamente la percepción del propietario con respecto a la calidad de vida de su gato durante la quimioterapia (22). En general, la mayoría de los propietarios (83%) estaban satisfechos con la decisión de utilizar la quimioterapia y el 87% indicó que en el futuro volvería a tratar a

otro gato si fuera necesario. Los propietarios también identificaron indicadores de la calidad de vida de su gato. El indicador que se citó con más frecuencia fue el apetito (92% de los propietarios), seguido del juego/diversión, la interacción social, el comportamiento general y la energía o vitalidad. También se preguntó a los propietarios cuál era la calidad de vida del gato en determinados momentos. Como era de esperar, la puntuación media de la calidad de vida fue superior antes del diagnóstico de cáncer y de la quimioterapia. La puntuación de la calidad de vida después de iniciar el tratamiento con quimioterapia fue más elevada que la de después del diagnóstico justo antes del tratamiento. Los propietarios de los gatos que fallecieron durante el periodo del estudio mostraron una probabilidad significativamente inferior de estar satisfechos con la elección de la quimioterapia, y los propietarios de los gatos que presentaron efectos secundarios de la quimioterapia mostraron una mayor probabilidad de lamentar su decisión con respecto al tratamiento. Cabe señalar que en este estudio se encuestó a los participantes una única vez durante el transcurso del tratamiento de su gato y el momento real en el que se realizó dicha encuesta variaba entre un gato y otro, existiendo por tanto un elevado riesgo de sesgo debido a los posibles errores en los recuerdos del propietario. Sería interesante encuestar a los propietarios en tiempo real durante diferentes momentos del tratamiento del linfoma, con el objetivo de determinar mejor cómo cree el propietario que se encuentra su gato durante el tratamiento y antes de conocer el resultado del mismo. El hecho de que casi todos los propietarios eligieran el "apetito" del gato como indicador de la calidad de vida demuestra que su preocupación por el apetito es similar a la preocupación del veterinario por el peso del gato, estando ambos factores claramente relacionados.

■ Comunicación

La comunicación efectiva es esencial en cualquier interacción del veterinario con el propietario. Esto es particularmente importante cuando se trata del paciente felino, puesto que el comportamiento del gato en casa puede ser muy diferente al comportamiento en la clínica. Por tanto, es esencial conocer a través del propietario todo lo posible sobre el comportamiento del gato en casa para evaluar su calidad de vida. Por ejemplo, si el propietario indica que el gato come pero sigue perdiendo peso, es útil saber cuál es el comportamiento alimentario del gato en casa. Es posible que el gato consuma una cantidad de alimento adecuada o que vaya al comedero frecuentemente y solo consuma una pequeña cantidad. Esta distinción puede cambiar el diagnóstico y/o el plan terapéutico.

El cumplimiento del propietario en cuanto a la medicación del gato puede resultar especialmente complicado. La lucha

por administrar el tratamiento cuando el gato se resiste puede afectar a la relación entre el propietario y su gato. Si no se pregunta al propietario sobre este punto de manera empática y sin juzgarlo puede suceder que el propietario no comparta de forma espontánea sus problemas para dar la medicación o la incapacidad (o no voluntad) de administrarla. Esta información se debe considerar para realizar las recomendaciones terapéuticas apropiadas y discutir posibles presentaciones o fármacos alternativos. Los estudios en los que se ha encuestado a los propietarios sobre sus expectativas en cuanto a la comunicación con el veterinario indican que los clientes esperan que se les diga la verdad (es decir, información precisa sobre lo que le ocurre a su mascota) de forma empática, compasiva, sin precipitarse y sin juzgar (23-25). De manera similar, en otro estudio se observó que la probabilidad de cumplimiento de las recomendaciones quirúrgicas y odontológicas era mayor en los propietarios que recibían indicaciones claras por parte del veterinario (26). Por tanto, no solo es importante proporcionar opciones y recomendaciones claras al propietario, sino comunicarse con él de manera que las pueda comprender y retener más fácilmente. Por ejemplo, los propietarios prefieren que se les proporcione la información de varias formas (por escrito, verbalmente, con

esquemas/dibujos) (23,25). Hablar pausadamente ayuda a minimizar el efecto de “sobrecarga de información” y preguntar al propietario sobre su opinión con respecto a las recomendaciones e información facilitada permite comprobar si lo que se ha dicho se ha escuchado y entendido bien.

■ Conclusión

El tratamiento del cáncer en el gato puede ser como una “montaña rusa”, con días buenos y malos, siendo esencial construir una relación de confianza desde el principio para asegurar la buena calidad en la atención al paciente, al propietario y para la propia atención veterinaria. El tratamiento del paciente felino presenta varias dificultades – desde la administración de fármacos por parte del propietario y transporte a la clínica, hasta la pérdida refractaria de peso y de masa muscular – las cuales requieren creatividad, compasión y una comunicación clara por parte del veterinario. A medida que avance la investigación sobre los diferentes aspectos de la oncología felina se tendrá más información sobre los factores pronósticos, tratamiento de soporte y estrategias más efectivas para el tratamiento citotóxico, lo cual ayudará a manejar las dificultades actuales y a descubrir nuevos retos.

Bibliografía

1. Cave TA, Norman P, Mellor D. Cytotoxic drug use in treatment of dogs and cats with cancer by UK veterinary practices (2003-2004). *J Small Anim Pract* 2007;48:371-377.
2. Louwerens M, London CA, Pederson NC, et al. Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era. *J Vet Intern Med* 2005;9:329-335.
3. Kiselow MA, Rassnick KM, McDonough SP, et al. Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2008;232:405-410.
4. Teske E, van Lankveld AJ, Rutteman GR. Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: experience with a cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone protocol in cats with malignant lymphoma. *Vet Comp Oncol* 2012;12:37-46.
5. Voorhorst MJ, van Maarseveen EM, van Lankveld AJ, et al. Bioavailability of cyclophosphamide and vincristine after intraperitoneal administration in cats. *Anticancer Drugs* 2014;25:1211-1214.
6. Mauldin GE. Nutritional management of the cancer patient. In Withrow SJ and Vail DM, eds: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed. St Louis, Saunders Elsevier 2007;307.
7. Middleton DJ, Watson AD, Howe CJ, et al. Suppression of cortisol responses to exogenous adrenocorticotrophic hormone, and the occurrence of side effects attributable to glucocorticoid excess, in cats during therapy with megestrol acetate and prednisolone. *Can J Vet Res* 1987;51:60-65.
8. Ireland LM, Hohenhaus AE, Broussard JD, et al. A comparison of owner management and complications in 67 cats with esophagostomy and percutaneous endoscopic gastrostomy feeding tubes. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003;39:241-246.
9. Levine PB, Smallwood LJ, Buback JL. Esophagostomy tubes as a method of nutritional management in cats: a retrospective study. *J Am Anim Hosp Assoc* 1997;33:405-410.
10. Krick EL, Moore RH, Cohen RB, et al. Prognostic significance of weight changes during treatment of feline lymphoma. *J Feline Med Surg* 2011;13:976-983.
11. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;2:489-495.
12. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS, et al. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1345-1350.
13. Dewys WE, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980;69:491-497.
14. Tisdale MJ. Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1763-1773.
15. Stephens NA, Skipworth RJ, Fearon KC. Cachexia, survival, and the acute phase response. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008;2:267-274.
16. Krzystek-Korpacka M, Matusiewicz M, Diakowska D, et al. Impact of weight loss on circulating IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha, VEGF-A, VEGF-C and midkine in gastroesophageal cancer patients. *Clin Biochem* 2007;40:1353-1360.
17. Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006;83:735-743.
18. Von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Musc* 2010;1:121-123.
19. Baez JL, Michel KE, Sorenmo K, et al. A prospective investigation of the prevalence and prognostic significance of weight loss and changes in body condition in feline cancer patients. *J Feline Med Surg* 2007;9:411-417.
20. Hadden AG, Cotter SM, Rand W, et al. Efficacy and toxicosis of VELCALP-C treatment of lymphoma in cats. *J Vet Intern Med* 2008;22:153-157.
21. Krick EL, Cohen RC, Gregor TP, Sorenmo KJ. Prospective clinical trial to compare vincristine and vinblastine in a COP-based protocol for lymphoma in cats. *J Vet Intern Med* 2013;27:134-140.
22. Tzannes S, Hammond MF, Murphy S, et al. Owners' perception of their cats' quality of life during COP chemotherapy for lymphoma. *J Feline Med Surg* 2008;10:73-81.
23. Stoewen DL, Coe JB, MacMartin C, et al. Qualitative study of the communication expectations of clients accessing oncology care at a tertiary referral center for dogs with life-limiting cancer. *J Am Vet Med Assoc* 2014;245:785-795.
24. Stoewen DL, Coe JB, MacMartin C, et al. Qualitative study of the information expectations of clients accessing oncology care at a tertiary referral center for dogs with life-limiting cancer. *J Am Vet Med Assoc* 2014;245:773-783.
25. Coe JB, Adams CL, Bonnett BN. A focus group study of veterinarians' and pet-owners' perceptions of veterinarian-client communication in companion animal practice. *J Am Vet Med Assoc* 2008;233:1072-1080.
26. Kanji N, Coe JB, Adams CL, et al. Effect of veterinarian-client-patient interactions on client adherence to dentistry and surgery recommendations in companion-animal practice. *J Am Vet Med Assoc* 2012;240:427-436.

Tumores adrenales en el perro y el gato



■ Carolina Arenas, DVM, PhD, MRCVS

Facultad de Veterinaria de la Universidad de Cambridge, Cambridge, RU

La Dra. Arenas se licenció en Veterinaria en el 2002 por la Universidad Complutense de Madrid (UCM), donde realizó un internado rotatorio en Medicina de Pequeños Animales. En el 2011 recibió el título de doctora por la UCM y se trasladó a Reino Unido para realizar una pasantía externa en la Facultad de Veterinaria de Cambridge y trabajar en una clínica veterinaria privada. En el 2013 inició una residencia becada por Royal Canin en Medicina Interna de Pequeños Animales en la Universidad de Cambridge, la cual finalizará este año.



■ Michael Herrtage, MA, BVSc, DVSc, DVR, DVD, DSAM, MRCVS, Dipl. ECVIM, Dipl. ECVDI

Facultad de Veterinaria de la Universidad de Cambridge, Cambridge, RU

El Dr. Herrtage es licenciado por la Universidad de Liverpool y actualmente es profesor de Medicina de Pequeños Animales en la Universidad de Cambridge. Ha sido presidente de varias asociaciones y organismos veterinarios, incluyendo la Asociación Británica de Veterinarios Radiólogos, la Asociación Británica de Veterinarios de Pequeños Animales, la Asociación Europea de Medicina Interna y el Comité Europeo para la Especialización Veterinaria. Sus temas de principal interés se centran en los trastornos endocrinos y metabólicos. Ha sido ponente en numerosos congresos internacionales y ha publicado más de 200 artículos en revistas especializadas.

PUNTOS CLAVE

- Durante los últimos años, gracias a la mejor formación y la mayor disponibilidad de técnicas de imagen con una resolución más elevada, ha aumentado la frecuencia con la que se diagnostican las neoplasias adrenales.
- La enfermedad más fácilmente reconocible originada por una neoplasia adrenal es el síndrome de Cushing, pero también existen otros tipos de neoplasias adrenales tanto de naturaleza funcional como no funcional.
- La ecografía abdominal es la prueba diagnóstica más utilizada para la valoración de las glándulas adrenales, aunque no permite determinar el tipo de tumor.
- El enfoque diagnóstico y terapéutico se debe basar siempre en los signos clínicos, en las alteraciones laboratoriales y en las características de la masa adrenal, puesto que algunas masas pueden ser benignas y de naturaleza no funcional.

■ Introducción

Los tumores adrenales son relativamente poco frecuentes en pequeños animales, indicándose una incidencia aproximada del 0,17-0,76 % en perros y del 0,03% en gatos (1). Sin embargo, en los últimos años, gracias a la mejor formación clínica y a la mayor disponibilidad de técnicas de imagen con una resolución más elevada, estas neoplasias se diagnostican con más frecuencia. En este artículo se realizará una revisión de los tumores adrenales más frecuentes, incluyendo sus signos clínicos y las pruebas necesarias para su diagnóstico.

Los tumores adrenales pueden ser sorprendentemente variados. En un estudio se revisaron todas las neoplasias adrenales que se encontraron en un periodo de 20 años en las necropsias completas de perros y gatos. En estos perros, el 41% fueron tumores adrenocorticales, el 32% tumores medulares neuroendocrinos y el 27% metástasis. En los gatos, cerca del 30% fueron neoplasias adrenocorticales, el 10% tumores medulares y el 60% metástasis (1,2). La metástasis más frecuente fue el linfoma, aunque también se identificaron metástasis de otras neoplasias, como el carcinoma de pulmón, de estómago y de páncreas.

Durante el procedimiento diagnóstico de una patología adrenal puede detectarse la presencia de una neoplasia

adrenal (hiperadrenocorticism, feocromocitoma, hiperaldosteronismo), pero también puede ser un hallazgo accidental durante el procedimiento diagnóstico de otras patologías no adrenales (1,3,4). Es importante señalar que se pueden identificar lesiones adrenales no neoplásicas (p. ej., hiperplasia nodular, granulomas, hematomas, abscesos o quistes) (**Tabla 1**). Cuando se identifica una masa o nódulo adrenal siempre se deben tener en cuenta en el plan diagnóstico y terapéutico los signos clínicos, las alteraciones laboratoriales y las características de la masa adrenal, ya que algunas lesiones pueden ser no funcionales y de naturaleza benigna, no desarrollándose signos clínicos. En las personas, la mayoría de las masas adrenales detectadas de manera accidental son benignas y no funcionales, no estando justificada la cirugía debido al riesgo de morbilidad y mortalidad que esta conlleva. En el perro y el gato con masas adrenales el enfoque es similar, puesto que no siempre es necesaria la intervención quirúrgica.

■ Signos clínicos

Las neoplasias adrenales pueden ser funcionales (secretando cortisol, hormonas sexuales, aldosterona o catecolaminas) o no funcionales. Los signos clínicos pueden ser muy variables y dependen de las características del tumor, entre las que se incluyen si es funcional o no, y en su caso, la correspondiente secreción hormonal excesiva. En la **Tabla 2** se resumen los signos clínicos y los hallazgos laboratoriales de los animales con tumores adrenales funcionales.

Los tumores adrenocorticales secretadores de cortisol son los tumores adrenales más frecuentes, dando lugar al hiperadrenocorticism adrenal. La frecuencia de

Figura 1. Áreas focales de alopecia y *calcinosis cutis* difusa que afecta a la zona dorsal del cuello y del tronco en un Rottweiler con hiperadrenocorticism adrenal.



© Mike Heritage

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de las masas/nódulos adrenales.

Corteza adrenal	Médula adrenal
Tumores secretores de cortisol Tumores secretores de aldosterona Tumores secretores de hormonas sexuales Hiperplasia nodular Tumores no funcionales Mielolipoma	Feocromocitoma Neuroblastomas Ganglioneuromas
Lesiones metastásicas	Otro tipo
Linfoma Carcinoma pulmonar Carcinoma mamario Carcinoma gástrico Carcinoma pancreático Sarcoma histiocítico Melanoma Carcinoma prostático	Enfermedad granulomatosa Quiste Hematoma Absceso

adenomas y carcinomas en el perro es aproximadamente la misma, mientras que en el gato cerca de 2/3 de los tumores adrenales son adenomas. Estos tumores secretan cortisol de forma autónoma e independiente del control de la ACTH hipofisaria, dando lugar a los típicos signos de la enfermedad de Cushing, que incluyen poliuria y polidipsia (PU/PD), polifagia, letargia, distensión abdominal (aspecto “barrigón”), jadeo y debilidad muscular; en ocasiones, también puede observarse obesidad. Muchos propietarios achacan estos signos al proceso normal de envejecimiento. Los signos dermatológicos (**Figura 1**) también son frecuentes e incluyen alopecia

Figura 2. Gato doméstico de pelo corto de 13 años de edad con hiperadrenocorticism. Nótese la alopecia bilateral y el mal aspecto del pelo (**a**) así como la distensión abdominal (**b**).



© Carolina Arenas

Tabla 2. Hallazgos laboratoriales y clínicos de animales con tumores adrenales funcionales.

Hiperadrenocorticismismo (HAC)	Feocromocitoma	Hiperaldosteronismo	Tumor secretor de hormonas sexuales
Signos frecuentes			
PU/PD Polifagia Distensión abdominal Jadeo Letargia Debilidad Alopecia Alteraciones cutáneas Obesidad	Letargia Debilidad Pérdida de peso Anorexia Colapso Jadeo/taquipnea PU/PD	Debilidad Polimiopatía Hipertensión Signos oculares de hipertensión PU/PD Letargia	Similar al hiperadrenocorticismismo
Signos menos frecuentes			
Piel fina <i>Calcinosis cutis</i> Miotonía Signos neurológicos Alteraciones reproductivas	Vómitos Diarrea Tos Epistaxis Convulsiones Paraparesia Edema en miembro posterior	Polifagia Dolor muscular	Marcaje urinario Agresividad Comportamiento de estro
Hallazgos hematológicos			
Neutrofilia Linfopenia Eosinopenia Monocitosis Trombocitosis Policitemia	Anemia Neutrofilia		
Hallazgos bioquímicos			
ALT/ALP aumentadas Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia Hiperglucemia Urea baja	Azotemia Hipercolesterolemia Hipoalbuminemia ALT/ALP aumentadas	Hipopotasemia Hipernatremia Alcalosis metabólica Hipofosfatemia Hipomagnesemia ALP aumentada (perros) CK aumentada Azotemia	

bilateral del tronco, comedones, pioderma y seborrea. El gato presenta una piel particularmente frágil, que se puede lesionar fácilmente, además de alopecia, seborrea y mal aspecto del pelaje (**Figura 2**), aunque en realidad, el motivo de consulta en la mayoría de los gatos es la presencia de signos de diabetes *mellitus* no controlada (5,6).

Los feocromocitomas (FEO) son tumores secretores de catecolaminas cuyo origen está en la médula adrenal. Estos tumores son poco frecuentes en el perro y muy raros en el gato, habiéndose descrito solo algunos casos en la bibliografía, y siempre se deben considerar malignos. Las catecolaminas que se producen y secretan con más frecuencia son la epinefrina (E) y la norepinefrina (NE), siendo menos frecuente la dopamina. Los signos clínicos suelen ser inespecíficos e intermitentes, sin embargo, el

propietario puede observar letargia, debilidad o colapso, pérdida de peso, anorexia y PU/PD. La mayoría de los signos están relacionados con la hipertensión y las arritmias como consecuencia de la excesiva liberación de catecolaminas, que en muchas ocasiones es aleatoria. La exploración física puede resultar en principio dentro de la normalidad; aunque las mucosas pueden presentar hiperemia (por la rubefacción debida a la liberación de catecolaminas) o palidez (debido a vasoconstricción o hemorragia). Se puede producir taquipnea, taquiarritmia (**Figura 3**) y colapso cardiaco; además, se puede desarrollar ascitis como consecuencia de la trombosis de la vena cava caudal y de otros vasos. La exploración oftalmológica puede revelar una hemorragia retiniana hipertensiva. Pueden darse alteraciones neurológicas inespecíficas, que pueden ser indicativas de lesiones focales

del sistema nervioso central secundarias a una hemorragia o a metástasis. Se puede desarrollar paraparesia de miembros posteriores secundaria al compromiso vascular o a la extensión local del tumor (3,7).

Los tumores secretores de aldosterona (hiperaldosteronismo primario o síndrome de Conn) también son poco frecuentes, siendo más raros en el perro. El hiperaldosteronismo se debe a la presencia de un tumor funcional uni o bilateral en la zona glomerulosa de la corteza adrenal, habiéndose descrito tanto adenomas como carcinomas. La secreción excesiva de mineralocorticoides provoca la retención de sodio y agua en el riñón, así como un aumento en la excreción de potasio; como resultado se produce hipertensión arterial sistémica e hipopotasemia, siendo estas alteraciones las responsables de los principales signos clínicos, entre los que se incluyen debilidad (a veces puntual), ventroflexión del cuello (**Figura 4**), PU/PD, letargia, depresión, rigidez y dolor muscular (8,9).

Los tumores secretores de hormonas sexuales de la corteza adrenal pueden producir cantidades excesivas de progestágenos, estrógenos y andrógenos. La progesterona tiene efectos glucocorticoides potenciales, y si su concentración es elevada, también se pueden desarrollar signos de hipercortisolemia al desplazar al cortisol de la proteína transportadora de cortisol. Se han descrito algunos casos de perros con tumores secretores de hormonas sexuales que presentan signos clínicos similares a los del hiperadrenocorticismos (HAC), pero que muestran una supresión adecuada de la concentración de cortisol sérico (10-12). También se han descrito algunos casos de gatos esterilizados con neoplasias adrenales que muestran características de animales enteros,

Figura 4. Polimiopatía por hipopotasemia en un gato con hiperaldosteronismo primario. Nótese la ventroflexión cervical y la postura plantigrada.

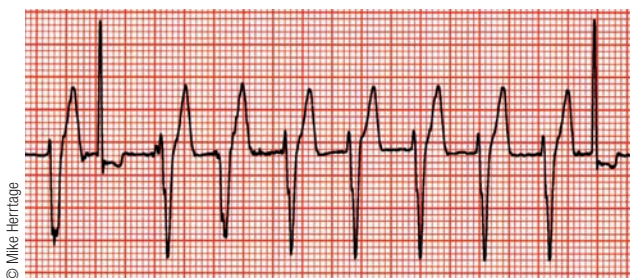


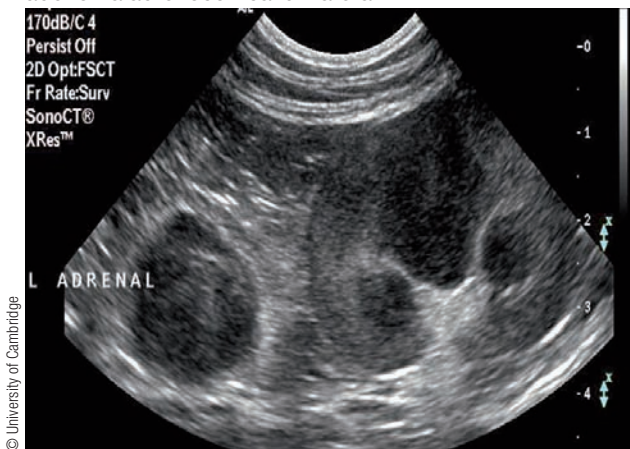
Figura 3. Electrocardiografía de un perro con taquicardia ventricular. Los signos clínicos de los perros con feocromocitoma, tales como letargia, debilidad muscular y colapso, suelen estar relacionados con la hipertensión y las arritmias producidas como consecuencia de la secreción de catecolaminas.

como el marcaje con orina de olor fuerte, evidencia de espículas en el pene, comportamiento agresivo (en machos y hembras) y comportamiento cíclico (intermitente) de estro (postura, lamido de vulva, vocalización, revolcarse por el suelo y restregar la cabeza) (13,14).

■ Diagnóstico por imagen

La ecografía es la prueba de diagnóstico por imagen más utilizada para la valoración de las glándulas adrenales (**Figura 5**). Las glándulas adrenales presentan una hipocogenicidad uniforme, son aplanadas, bilobuladas y su situación es craneomedial al riñón. La medida más fiable para calcular el tamaño de las glándulas adrenales es la del diámetro (grosor), siendo 0,74 cm el diámetro máximo propuesto para el perro; sin embargo, también hay glándulas adrenales normales con tamaños mayores, de forma que, si solo se tiene en cuenta el tamaño podría considerarse que tienen hiperplasia adrenal hasta un 9% de los perros sin enfermedad adrenal.

Figura 5. Imagen ecográfica de la glándula adrenal izquierda de un gato doméstico de pelo corto de 13 años de edad con hiperaldosteronismo primario debido a un adenoma adrenocortical unilateral.



© Mike Heritage

© University of Cambridge

Por tanto, la interpretación del tamaño de las glándulas adrenales se debe basar siempre en los signos clínicos y en las alteraciones laboratoriales. Siempre que se detecte una masa adrenal se debe evaluar la glándula adrenal contralateral. En caso de HAC adrenal, la secreción excesiva de cortisol suprime la secreción endógena de ACTH, lo cual provoca la atrofia de la corteza adrenal contralateral. Cuando un perro presenta una masa adrenal y la glándula contralateral es pequeña, el diagnóstico más probable es el de HAC adrenal, siendo menos probable un FEO u otras lesiones; no obstante, en algunos animales con HAC adrenal la glándula adrenal contralateral puede tener un tamaño normal. Es importante mencionar que, aunque sean raros, también se pueden presentar tumores bilaterales, al igual que también se ha descrito la presencia concomitante de HAC adrenal con FEO o de FEO con aldosteronoma (5,15,16).

La ecografía no permite determinar el tipo de tumor adrenal, aunque los carcinomas suelen ser de mayor tamaño que los adenomas, de forma que en algunos estudios se ha observado una asociación significativa entre un tamaño > 20 mm y la existencia de un carcinoma. En un estudio se observó que los tumores adrenales malignos detectados de forma accidental tenían un tamaño comprendido entre 20-46 mm, mientras que el tamaño máximo de todas las lesiones benignas era < 20mm. Sin embargo, los tumores pequeños también pueden ser malignos; además la ecografía no permite diferenciar una masa adrenal de gran tamaño de origen no tumoral de una masa tumoral (4,15).

La ecografía también es útil para evaluar la posible invasión tumoral de estructuras adyacentes, siendo los vasos sanguíneos y los riñones las estructuras afectadas con mayor frecuencia (**Figura 6**). Además, se han descrito casos de FEO con extensión directa a la médula espinal (17). Aunque la ecografía es una prueba que permite detectar la invasión vascular de forma rápida y fácil, no siempre es posible diferenciar entre la invasión vascular y la compresión por un coágulo sanguíneo (15).

La radiografía puede ayudar a detectar masas adrenales, especialmente si están calcificadas. La mineralización unilateral en una zona de la glándula adrenal sugiere la posible presencia de un tumor, aunque no se puede diferenciar entre benigno y maligno. Siempre que se descubra una masa adrenal es muy recomendable realizar radiografías torácicas; puesto que se pueden desarrollar metástasis pulmonares en aproximadamente el 10% de los casos de HAC y FEO, así como en algunos tumores adrenales no funcionales (4,5).

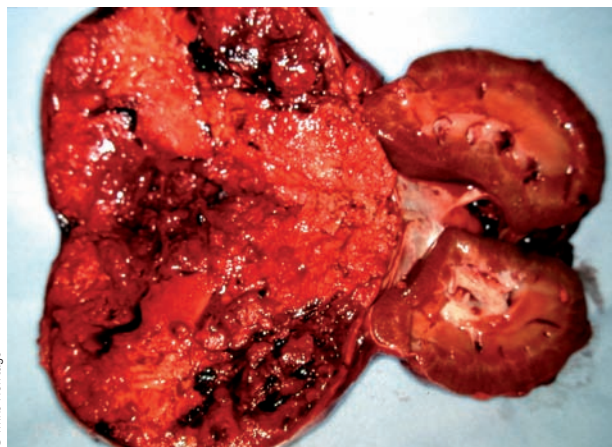


Figura 6. Examen postmortem en el que se evidencia un carcinoma adrenocortical que invade el riñón de un perro con hiperadrenocorticismismo.

Las técnicas avanzadas de diagnóstico por imagen, como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), son de gran ayuda para delimitar el tamaño de las masas, su localización y la invasión de estructuras adyacentes (con un 92% de sensibilidad y un 100% de especificidad según algunos estudios). Estas técnicas permiten identificar metástasis en ganglios linfáticos, vísceras, huesos, corazón y médula espinal (4). En medicina humana también se utilizan otras técnicas más específicas para la identificación de tumores neuroendocrinos, como la escintigrafía nuclear con radioisótopos, pero estas técnicas apenas se están comenzando a utilizar en veterinaria (18).

■ Citología

La citología está indicada para diferenciar una neoplasia medular de una neoplasia cortical, con una exactitud del 90-100%. Sin embargo, no es una prueba fiable para diferenciar una neoplasia benigna de una maligna, pero sí permite identificar metástasis de otras neoplasias. En medicina humana no se recomienda realizar una citología cuando se sospecha un FEO puesto que el proceso de obtención de la muestra puede desencadenar efectos adversos graves como dolor, hemorragia incontrolable y crisis hipertensiva grave (por la liberación repentina de catecolaminas) o incluso la muerte (19).

■ Pruebas diagnósticas específicas Hiperadrenocorticismismo adrenal

La prueba de elección para el diagnóstico de HAC adrenal es el test de supresión con dexametasona a dosis bajas (LDDST). Esta es la prueba más sensible para el diagnóstico de HAC adrenal cuando se identifica una

masa adrenal y además permite identificar a casi todos los perros con tumores adrenales secretores de cortisol. Sin embargo, tiene una especificidad particularmente baja cuando se utiliza en una población de perros enfermos. Para realizar esta prueba primero se obtiene una muestra de sangre para determinar la concentración basal de cortisol, después se administra dexametasona (0,01 mg/kg IV en el perro y 0,1 mg/kg IV en el gato) y, transcurridas 8 horas, se toma una nueva muestra de sangre (6). El diagnóstico es consistente con un HAC adrenal cuando no se produce una adecuada supresión de la concentración de cortisol circulante junto con la presencia de signos clínicos compatibles con la enfermedad. La determinación de la concentración de cortisol en un momento intermedio (es decir, a las 3 o 4 horas) solo resulta útil en caso de sospecha de HAC hipofisario; si en ese momento el nivel de cortisol plasmático se ha suprimido o es próximo al normal, o se observa una marcada supresión (> 50% de la concentración basal) y a las 8 horas se produce un aumento de la concentración de cortisol, se puede emitir el diagnóstico de HAC hipofisario. Sin embargo, en casi todos los casos de HAC adrenal, así como en el 65% de los casos de HAC hipofisario, se produce una supresión inadecuada de cortisol en el momento intermedio de las 3-4 horas (3,5).

Una prueba alternativa es el test de estimulación con ACTH, que se fundamenta en el hecho de que los animales con HAC secretan una cantidad excesiva de cortisol. Para realizar esta prueba se determina la concentración de cortisol antes y una hora después de administrar ACTH sintética (5 µg/kg IV o IM, en gatos se recomienda IV). Los animales afectados tienden a responder de forma exagerada a la administración de ACTH, aunque la sensibilidad de esta prueba solo es del 60% en perros con HAC adrenal, de forma que un resultado negativo no permite descartar el diagnóstico (5).

Especialmente en el gato, se puede considerar la realización del test LDDST combinado con el test de estimulación con ACTH, aunque no ofrece ninguna ventaja con respecto a la realización de las pruebas por separado y la interpretación de los resultados puede ser más complicada. Primero se toma la muestra de sangre para determinar la concentración basal de cortisol sérico, y después se administra dexametasona a razón de 0,1 mg/kg IV y se obtiene una segunda muestra de sangre 4 horas después. En ese momento se administra ACTH sintética (5 µg/kg o 125 µg IV) y se vuelve a tomar otra muestra de sangre una hora después (es decir, 5 horas después del inicio de la prueba). Casi todos los gatos con HAC

muestran un fallo en la supresión de cortisol tras la administración de dexametasona y cerca del 50% de los gatos tienen una respuesta claramente exagerada a la administración de ACTH (6). La concentración basal de ACTH endógena no tiene valor diagnóstico para el HAC ya que en el animal sano la secreción de ACTH es pulsátil, y, por otro lado, existe un solapamiento de niveles de ACTH entre perros sanos y perros con HAC. Sin embargo, los animales con HAC adrenal suelen presentar concentraciones indetectables de ACTH endógena. La principal limitación de esta prueba es la necesidad de manejar la muestra con mucho cuidado, siendo esencial que el veterinario siga explícitamente las instrucciones del laboratorio (5,6).

Feocromocitoma

El diagnóstico definitivo de FEO requiere el estudio histopatológico. Sin embargo, en medicina humana el diagnóstico de FEO se basa en la determinación del aumento de la concentración de catecolaminas (E, NE, y sus productos de degradación metanefrina (MN) y normetanefrina (NMN)) en plasma o en orina recogida durante un periodo de 24 h. En perros con FEO se han evaluado los ratios urinarios entre las catecolaminas (y sus metabolitos) y la creatinina utilizando una única muestra de orina obtenida en la mañana. Se ha observado que los perros afectados presentan un aumento significativo de los ratios E, NE y NMN:creatinina con respecto a los perros sanos, con un mínimo solapamiento en el ratio NMN:creatinina. Al comparar el grupo de perros con FEO con el grupo de perros con HAC el único ratio significativamente más elevado fue el de NMN:creatinina en los perros con FEO. La especificidad es próxima al 100% cuando se utiliza como punto de corte un valor 4 veces más alto que el ratio NMN:creatinina más elevado del grupo de los perros sanos (valores comprendidos entre 14,0-91,0). Sin embargo, con este valor la sensibilidad es baja, por lo que no se llega a identificar a algunos perros con FEO. Los resultados son menos fiables cuando se utilizan las concentraciones séricas de catecolaminas o el ratio MN:creatinina, puesto que existe un solapamiento entre los animales sanos y los afectados, y una vez más, la correcta manipulación de la muestra es esencial (20).

En un estudio reciente se determinaron las concentraciones plasmáticas de MN y NMN libres en perros con FEO, observándose que la concentración de NMN libre era significativamente superior en los perros afectados con respecto a los perros sanos, los perros con HAC y los perros con una enfermedad no adrenal. También se encontró que los perros con FEO tenían una concentración

de MN libre superior a la de los perros sanos y a la de los perros con HAC, pero no hubo diferencias con respecto a los perros con una enfermedad no adrenal (21).

Hiperaldosteronismo primario

La prueba para la determinación de la concentración plasmática de aldosterona (CPA) está ampliamente disponible y es la prueba que se realiza inicialmente para detectar el hiperaldosteronismo primario, aunque el veterinario siempre debe tener en cuenta los rangos de referencia proporcionados específicamente por cada laboratorio. Los animales afectados presentan un aumento característico de la CPA, pero este resultado debe interpretarse junto con los niveles séricos de potasio. Teniendo en cuenta que la hipopotasemia es el estímulo predominante para disminuir la CPA, el hecho de observar hipopotasemia junto con un nivel moderadamente elevado de CPA se considera significativo. En el gato, la presencia de una CPA elevada junto con hipertensión, hipopotasemia y una masa adrenal es diagnóstica de hiperaldosteronismo primario. Sin embargo, hay que recordar que el aumento de la CPA no es patognomónico de hiperaldosteronismo primario, y en cualquier situación en la que se estimule el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), como en la enfermedad renal crónica y en la insuficiencia cardiaca congestiva, también se puede producir un aumento de la CPA, tratándose por tanto de un hiperaldosteronismo secundario (8,9).

Por este motivo se debe calcular el ratio entre la CPA y la actividad plasmática de la renina (APR), conocido como ratio aldosterona-renina (RAR), ya que permite detectar mejor el hiperaldosteronismo que si únicamente se determina la CPA. En el hiperaldosteronismo primario, la CPA se encuentra característicamente elevada y la APR es baja y prácticamente indetectable. La combinación de una CPA alta o normal-alta y una APR indica la síntesis persistente de aldosterona con una mínima, o incluso ausencia de, estimulación del SRAA. Muchos laboratorios veterinarios no realizan la determinación de la APR, pero los laboratorios de humana pueden ser útiles en el caso del gato. En medicina humana, antes de diagnosticar hiperaldosteronismo se recomienda interrumpir la administración de cualquier fármaco antihipertensivo como mínimo dos semanas antes, pero esto podría resultar perjudicial en el gato con hipertensión (8,9,22).

Aunque actualmente la determinación del RAR es la prueba de elección para el diagnóstico del hiperaldosteronismo, existen ciertas limitaciones. Para realizar esta prueba es necesario obtener una muestra de gran volumen sanguíneo (hasta 4 ml), la cual se debe separar

inmediatamente antes de congelarla para su conservación y transporte. Existe la posibilidad de obtener falsos negativos debido a la fluctuación de los niveles de aldosterona a lo largo del día y falsos positivos, puesto que la renina no es el único elemento regulador de la secreción de aldosterona (8,9,22).

El test de supresión con fludrocortisona también puede ser útil para diagnosticar el hiperaldosteronismo primario. Para realizar este test se determina el ratio urinario basal aldosterona:creatinina en una muestra de orina de la mañana, que puede ser recolectada por el propietario. Después, se administra acetato de fludrocortisona (0,05 mg/kg cada 12h PO) durante 4 días y se obtiene una segunda muestra de orina después de la última dosis. Un ratio basal $< 7,5 \times 10^{-9}$ descarta el hiperaldosteronismo primario, mientras que un valor $> 46,5 \times 10^{-9}$ confirma el diagnóstico. La administración de fludrocortisona en gatos con hiperaldosteronismo primario induce una supresión de este ratio $< 50\%$ (22).

Tumores secretores de hormonas sexuales

Se ha descrito la presencia de concentraciones elevadas de hormonas sexuales (androstenediona, estradiol, progesterona y 17-hidroxiprogesterona (17OHP)) en perros con tumores adrenales. El test de estimulación con ACTH permite detectar la secreción excesiva de estas hormonas, determinando su concentración sérica antes y después de administrar ACTH. Sin embargo, es frecuente que estas hormonas se encuentren aumentadas (pre- y/o post-ACTH) en perros con HAC hipofisario; por lo que este diagnóstico se debe descartar antes de realizar la prueba (11,12).

En un estudio se encontró que dos perros con tumores adrenales mostraban signos clínicos de HAC a pesar de presentar una marcada supresión de la concentración de cortisol sérico en el test de estimulación con ACTH y una respuesta al LDDST no compatible con un HAC. Uno de los tumores secretaba progesterona, 17OHP, testosterona, y dehidroepiandrosterona, mientras que el otro secretaba progesterona, 17OHP, androstenediona y estradiol. En otro estudio se encontró que de 6 perros con tumores no secretores de cortisol, 4 secretaban 17OHP, 4 androstenediona y uno progesterona (10,12).

Tumores adrenales no secretores

Tal y como se ha indicado anteriormente, la mayoría de las masas adrenales que se descubren de manera accidental en la personas son benignas y no funcionales. Para clasificarlas como tales, se deben realizar las pruebas de imagen rutinarias y las pruebas endocrinas adecuadas.

En estos casos la adrenalectomía únicamente está indicada si la masa que se encuentra es funcional, tiene un diámetro superior a 4-6 cm o existe invasión vascular. Si el paciente no cumple con estos criterios, dado el bajo riesgo de desarrollar malignidad y el elevado riesgo de morbilidad y mortalidad asociado a la cirugía, la exéresis de la masa no está indicada, debiéndose realizar pruebas de diagnóstico por imagen cada 3-6 meses durante 2-5 años para el control de la masa.

En los animales, el diagnóstico de HAC adrenal suele resultar sencillo realizando las pruebas descritas anteriormente; sin embargo, el diagnóstico de FEO o de hiperaldosteronismo a veces puede resultar complicado, puesto que las pruebas necesarias para determinar la funcionalidad endocrina no siempre se encuentran fácilmente disponibles. En un estudio se evaluaron las características clínicas y el pronóstico asociado a las masas de las glándulas adrenales no secretoras de cortisol, siendo esto frecuente en la clínica general, y se observó que estas masas tendían a presentarse en perros de edad avanzada, con una baja incidencia de metástasis pulmonar (5%) evidenciada radiológicamente en el momento del diagnóstico.

En el 50% de los casos, las masas se detectaron durante el procedimiento diagnóstico o seguimiento de otras enfermedades no relacionadas o bien durante la evaluación de la PU/PD (35%), del aumento de enzimas hepáticas

(10%) o de letargia (5%). La gran mayoría de los casos (80%) permanecieron estables durante el transcurso de un año, con un tiempo medio de supervivencia sin tratamiento quirúrgico de 18 meses. Los factores asociados inversamente con la supervivencia fueron el peso corporal, la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico y el tamaño del tumor. Los autores del estudio sugirieron que la adrenalectomía es una opción razonable en cualquier masa adrenal de más de 20 mm, ya que estos tamaños están significativamente relacionados con la presencia de carcinoma (3,4).

■ Conclusiones

En los últimos años ha aumentado la frecuencia con la que se diagnostican las neoplasias adrenales. Los signos clínicos de los animales afectados pueden variar en gran medida dependiendo de las características del tumor y de las hormonas secretadas (en su caso), siendo esencial la información obtenida de la historia clínica y de la exploración física para poder determinar las pruebas diagnósticas más adecuadas para cada caso. El veterinario debe tener presente que no existe una prueba de funcionalidad endocrina con un 100% de sensibilidad o especificidad. Entre las pruebas diagnósticas por imagen se deben incluir la ecografía abdominal, para determinar las características del tumor y su potencial de invadir las estructuras adyacentes, y las radiografías torácicas, para investigar la presencia de evidencias radiológicas de metástasis.

Bibliografía

1. Bailey CS, Page RL. Tumors of the endocrine system. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed. Edinburgh, Elsevier Saunders 2007;583-609.
2. Labelle P, Kyles AE, Farver T, et al. Indicators of malignancy of canine adrenocortical tumors: histopathology and proliferation index. *Vet Pathol* 2004;41:490-497.
3. Melian C. Investigation of adrenal mass. In: Mooney C and Peterson M, eds. *Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 4th ed. Gloucester, BSAVA 2012;272-278.
4. Arenas C, Pérez-Alenza D, Melián C. Clinical features, outcome and prognostic factors in dogs diagnosed with non-cortisol-secreting adrenal tumours without adrenalectomy: 20 cases (1994-2009). *Vet Rec* 2013;173(20):501.
5. Herrtage ME. Canine hyperadrenocorticism. In: Mooney C and Peterson M, eds. *Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 4th ed. Gloucester, BSAVA. 2012;167-190.
6. Feldman EC. Feline hyperadrenocorticism. In Feldman EC, Nelson R et al, eds. *Canine and Feline Endocrinology*. 4th ed. St Louis MI, Elsevier 2014;452-485.
7. Barthez PY, Marks SL, Woo J, et al. Pheochromocytoma in dogs: 61 cases (1984-1995). *J Vet Intern Med* 1997;11(5):272-278.
8. Refsal K, Harvey A. Feline primary hyperaldosteronism. In: Bonagura J and Tvedt D. *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. St Louis MI, Saunders 2013;238-242.
9. Schulman RL. Feline primary hyperaldosteronism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010;40(2):353-359.
10. Syme HM, Scott-Moncrieff JC, Treadwell NG, et al. Hyperadrenocorticism associated with excessive sex hormone production by an adrenocortical tumor in two dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2001;219(12):1725-1728.
11. Behrend E, Kennis R. Atypical Cushing's Syndrome in dogs: arguments for and against. *Vet Clin Small Anim* 2010;40:285-296.
12. Hill K, Scott-Moncrieff JC, Koshko MA, et al. Secretion of sex hormones in dogs with adrenal dysfunction. *J Am Vet Med Assoc* 2005;(226):4:556-561.
13. Millard R, Pickens EH and Wells KL. Excessive production of sex hormones in a cat with an adrenocortical tumor. *J Am Vet Med Assoc* 2009;(234):4:505-508.
14. Meier E, Scott-Moncrieff C, Peter AT, et al. Cyclic estrous-like behavior in a spayed cat associated with excessive sex hormone production by an adrenocortical carcinoma. *J Feline Med Surg* 2011;13:473-478.
15. Nyland TG, Neelis DA and Mattoon J. Adrenal glands. In: Mattoon JS and Nyland TG. *Small Animal Diagnostic Ultrasound*. 3rd ed. St Louis MI, Saunders 2015;541-557.
16. von Dehn BJ, Nelson RW, Feldman EC, et al. Pheochromocytoma and hyperadrenocorticism in dogs: six cases (1982-1992). *J Am Vet Med Assoc* 1995;207(3):322-324.
17. Platt SR, Sheppard BJ, Graham J, et al. Pheochromocytoma in the vertebral canal of two dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998;34:365-371.
18. Berry CR, DeGrado TR, Nutter F, et al. Imaging of pheochromocytoma in 2 dogs using p-[18F] fluorobenzylguanidine. *Vet Radiol Ultrasound* 2002;43(2):183-186.
19. Bertazzolo W, Didier M, Gelain ME, et al. Accuracy of cytology in distinguishing adrenocortical tumors from pheochromocytoma in companion animals. *Vet Clin Pathol* 2014;43(3):453-459.
20. Quante S, Boretti FS, Kook PH, et al. Urinary catecholamine and metanephrine to creatinine ratios in dogs with hyperadrenocorticism or pheochromocytoma, and in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 2010;24(5):1093-1097.
21. Gostelow R, Bridger N, Syme HM. Plasma-free metanephrine and free normetanephrine measurement for the diagnosis of pheochromocytoma in dogs. *J Vet Intern Med* 2013;27(1):83-90.
22. Djajadiningrat-Laanen S, Galac S, Boevé MH, et al. Evaluation of the oral fludrocortisone suppression test for diagnosing primary hyperaldosteronism in cats. *J Vet Intern Med* 2013;27:1493-1499.

Epidemiología del mastocitoma canino



■ Emi Saito, VMD, MSPH, MBA, Dipl. ACVPM (Epidemiología)

La Dra. Saito se licenció en 1997 por la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Pensilvania, trabajó durante varios años como epidemióloga en organismos gubernamentales de EE. UU. y desde el 2013 forma parte del equipo de Investigación Aplicada y Conocimiento de Banfield.



■ Silke Kleinhenz, BA

Silke Kleinhenz posee varios títulos en Marketing y Publicidad y ha trabajado elaborando los informes del Departamento de Anestesiología de la Universidad de Ciencias de la Salud de Oregón. En el 2013 comenzó a trabajar en Banfield, donde actualmente forma parte del equipo como analista de datos sénior.

■ Introducción

El mastocitoma (MCT) es el tumor cutáneo más frecuente en el perro (1), habiéndose descrito una mayor incidencia en determinadas razas, entre las que se incluyen el Bóxer, Boston Terrier, Labrador Retriever, Golden Retriever y Bull-dog (1-2). Además, en varios estudios se ha observado que existe una asociación entre el riesgo de desarrollar un MCT y la esterilización (gonadectomía), influyendo también la edad en el momento de la esterilización (2-6). En este artículo se analizan algunas variables básicas con respecto al MCT canino como la raza, edad, sexo y estado reproductivo (esterilizado o no) de los animales afectados.

■ Metodología

Se evaluaron todas las historias clínicas de los perros atendidos en *Banfield Pet Hospitals*, desde Junio de 1996 hasta Diciembre del 2015, con el objetivo de identificar a los pacientes diagnosticados de MCT, bien en el propio hospital mediante citología y/o histopatología o en un centro de referencia externo. Se realizó una estadística descriptiva básica teniendo en cuenta la reseña del paciente (edad en el momento del diagnóstico, sexo, esterilizado o no y, en su caso, edad a la que se esterilizó) y se estimó la prevalencia de MCT. Solo se pudo disponer del dato sobre la edad en el momento de la esterilización cuando dicho procedimiento se realizó en *Banfield Pet Hospitals*, puesto que esta información no se pudo determinar cuando el perro fue esterilizado en otro centro veterinario. Se determinó la prevalencia global así como las principales razas afectadas en el 2015, para lo cual se incluyeron únicamente las razas atendidas con mayor frecuencia.

■ Resultados

Durante el intervalo de tiempo seleccionado se atendieron en *Banfield Pet Hospitals* un total de 12,5 millones de perros, de los cuales el 60% estaban esterilizados y el 40%

no; solo en un reducido número de perros no se obtuvo información al respecto. Durante dicho periodo se diagnosticaron 19.470 animales con MCT, con una prevalencia menor en los perros enteros que en los esterilizados (**Tabla 1**). Al comparar la edad en el momento del diagnóstico de MCT entre los machos esterilizados y enteros solo se observó una ligera diferencia, mientras que en las hembras esta diferencia fue más marcada, de manera que en el momento del diagnóstico la edad de las hembras esterilizadas fue aproximadamente un año mayor. La edad a la que se esterilizó el paciente se supo en aproximadamente el 27% de los perros esterilizados que fueron atendidos durante el periodo de tiempo estudiado, siendo la media de 0,5 años en ambos sexos. En menos del 25% de los perros esterilizados con MCT se conoció la edad a la que se esterilizaron, siendo la media de 0,5 años en las hembras y 0,6 años en los machos. En el 2015 se atendieron 2.556 pacientes con MCT, con una prevalencia global de 13,5 casos por cada 10.000 perros, siendo la prevalencia de las hembras esterilizadas la más elevada seguida de la de los machos esterilizados (**Tabla 2**). También se calculó la prevalencia de MCT en las razas más frecuentes (**Tabla 3**), siendo las más afectadas el Bóxer (81,6 por cada 10.000) y el Carlino (47,6 por cada 10,000).

■ Discusión

Aunque el MCT es el tumor cutáneo canino más frecuente, su prevalencia en la población es relativamente baja (3-6). En un estudio reciente en Reino Unido se encontró que la prevalencia del MCT canino era de aproximadamente 27 casos por cada 10.000 perros (2) (cerca del doble de la prevalencia estimada en este artículo). Las razas con mayor riesgo identificadas en este artículo son similares a las descritas en otros estudios (1-4). Estos resultados respaldan la idea de que la esterilización está asociada a un mayor riesgo de MCT. Además, estos resultados

Tabla 1. Estadística descriptiva del mastocitoma (MCT) canino.

Sexo	Número total de perros atendidos	Número de casos de MCT	Prevalencia (por 10.000 casos)	Edad media en años en el momento del diagnóstico
Hembra entera	2.222.301	803	3,6	7,1
Macho entero	2.774.144	1.273	4,6	7,3
Hembra esterilizada	3.816.231	9.778	25,6	8,1
Macho esterilizado	3.711.838	7.616	20,5	7,5
Estado desconocido	15.254	0	0	0
Total	12.539.768	19.470	15,5	7,8

Tabla 2. Prevalencia de MCT canino en el 2015 según el sexo y el estado reproductivo del paciente.

Sexo	Número total de perros atendidos	Número de casos de MCT	Prevalencia (por 10.000 casos)
Hembra entera	329.016	139	4,2
Macho entero	240.932	100	4,2
Hembra esterilizada	938.562	1.346	14,3
Macho esterilizado	950.926	971	10,2
Estado desconocido	393	0	0,0
Total	1.889.881	2.556	13,5

Tabla 3. Principales razas de perro con MCT en el 2015.

Raza	Número total de perros atendidos	% de todos los perros atendidos	Nº (%) de todos los casos de MCT	Prevalencia (por 10.000)	Límite inferior 95% IC (por 10.000)	Límite superior 95% IC (por 10.000)
Bóxer	44.864	2,4	366 (14,3)	81,6	73,3	89,9
Carlino	29.818	1,6	142 (5,6)	47,6	39,8	55,4
Bulldog Francés	10.360	0,5	36 (1,4)	34,7	23,4	46,1
Boston Terrier	20.975	0,6	66 (1,4)	31,5	23,9	39
Bulldog Americano	11.239	1,1	35 (2,6)	31,1	20,8	41,4
Pit Bull Terrier	98.079	5,2	204 (8,0)	20,8	17,9	23,7
Labrador Retriever	115.005	6,1	226 (8,8)	19,7	17,1	22,2
Pinscher Miniatura	17.460	0,9	26 (1,0)	14,9	9,2	20,6
Golden Retriever	42.588	2,3	60 (2,3)	14,1	10,5	17,7
Jack Russell Terrier	24.123	1,3	30 (1,2)	12,4	8	16,9

sugieren que el MCT se diagnostica en edades más tardías si el animal está esterilizado. En el futuro, los estudios sobre los factores de riesgo de MCT deberían basarse en el análisis multivariante, teniendo en cuenta factores como la edad, sexo, esterilización y edad en el momento de esterilización, siendo este último factor cada

vez más interesante tanto en el desarrollo de MCT como de otras enfermedades. Las evidencias obtenidas mediante la investigación de la población pueden ayudarnos a comprender mejor los riesgos asociados a este tumor cutáneo en el perro, y por tanto, a mejorar la comunicación con los propietarios.

Bibliografía

1. London CA, Seguin B. Mast cell tumors in the dog. *Vet Clin North Am Small Anim* 2003;33:473-489.
2. Shoop SJW, Marlow S, Church DB, et al. Prevalence and risk factors for mast cell tumours in dogs in England. *Canine Genetics Epidemiology* 2015;2:1.
3. Hart BL, Hart LA, Thigpen AP, et al. Long-term health effects of neutering dogs: comparison of Labrador Retrievers with Golden Retrievers. *PLoS ONE* 2014;9:e102241.
4. Torres de la Riva G, Hart BL, Farver TB, et al. Neutering dogs: effects on joint disorders and cancers in Golden Retrievers. *PLoS ONE* 2013;8:e55937.
5. White CR, Hohenhaus AE, Kelsey J, et al. Cutaneous MCTs: associations with spay/neuter status, breed, body size, and phylogenetic cluster. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011;47:210-216.
6. Zink MC, Farhoudy P, Elser SE, et al. Evaluation of the risk and age of onset of cancer and behavior disorders in gonadectomized Vizslas. *J Am Vet Med Assoc* 2014;244:309-319.

TUMORES CUTÁNEOS

Fundamentos para una cirugía exitosa



■ **Martin Kessler, Dr med vet, Dipl. ECVIM**

Hospital de Pequeños Animales Hofheim, Hofheim am Taunus, Alemania

El Dr. Kessler se licenció por la Universidad Ludwig-Maximilian (LMU) de Múnich en Alemania y realizó un internado en la Universidad Estatal de Ohio en EE. UU., antes de regresar a la LMU en 1993 como investigador postdoctoral. Desde 1997 es copropietario de un Hospital de pequeños animales en Alemania y director del Departamento de Oncología. Es diplomado en Oncología por el ECVIM desde el 2008 y es un reconocido especialista en Cirugía y Medicina de Pequeños Animales.

■ **Introducción**

La cirugía es la técnica más antigua para el tratamiento del cáncer, y en los tumores localizados sigue representando la estrategia terapéutica más importante. La cirugía, siempre que esté claramente indicada, se planifique cuidadosamente y se realice correctamente, es el tratamiento con mayor probabilidad de cura para el paciente (1). No obstante, antes de decidir si la cirugía es el tratamiento más apropiado o no, se deben realizar pruebas diagnósticas para evaluar la naturaleza y extensión del tumor (2,3), siendo esencial obtener una muestra previa del tejido (utilizando para ello el método menos invasivo). En la mayoría de los casos, las citologías obtenidas

mediante aspiración con aguja fina, o bien, las biopsias obtenidas con aguja gruesa, permiten emitir un diagnóstico. La biopsia escisional (es decir, la exéresis tumoral “completa” sin conocer previamente el tipo de tumor) solo está indicada en los (pocos) casos en los que el tipo de neoplasia no influye en la extensión (tanto en amplitud como profundidad) de la cirugía. Una vez que se ha establecido el diagnóstico de cáncer, se debe realizar una investigación exhaustiva para determinar la extensión de la enfermedad. Esto permite determinar el estadio clínico de la enfermedad, con el objetivo de conocer el comportamiento biológico esperado del tumor. Este proceso incluye la determinación del grado de extensión del tumor en los tejidos (presencia de metástasis en ganglios linfáticos, pulmones u otros órganos) y la exploración del paciente para detectar signos paraneoplásicos (**Figura 1**) (4). Solo una vez obtenido el diagnóstico correcto con el estadio clínico correspondiente se podrá planificar y valorar con el propietario el tratamiento quirúrgico.

En algunos casos, la biopsia escisional es la única prueba que permite realizar una evaluación completa del tumor. Este es el caso de los tumores mamarios en el perro, siendo la excepción que confirma la regla de que la biopsia prequirúrgica es esencial. En estos tumores la biopsia mínimamente invasiva no es lo suficientemente sensible ni específica como para definir la malignidad y el grado del tumor, siendo necesaria la biopsia escisional completa para realizar una evaluación histopatológica de todo el tumor.

Es fundamental resaltar la importancia de conocer el tipo y el estadio del tumor, puesto que de lo contrario, la cirugía puede resultar subóptima, de manera que un tumor potencialmente curable puede llegar a convertirse en incurable o incluso causar la muerte al paciente. ¡La mayoría de los errores en cirugía oncológica tienen lugar antes de que el cirujano tenga el bisturí en la mano!

PUNTOS CLAVE

- **Una vez establecido el diagnóstico de cáncer, es necesario realizar una investigación exhaustiva para evaluar la extensión de la enfermedad.**
- **La cirugía puede tener un objetivo curativo, citorreductor o paliativo, el cual se debe definir y discutir con el propietario antes de la intervención.**
- **En la planificación de la intervención quirúrgica se debe considerar el tipo de tumor, pues determinará la extensión de la resección. Las técnicas avanzadas de diagnóstico por imagen pueden ser útiles en el proceso de planificación.**
- **Existen varias opciones para el cierre y reconstrucción del defecto quirúrgico; si la resección es amplia y/o el tumor presenta una localización anatómica crítica se necesitan utilizar técnicas más sofisticadas.**



© Martín Kessler

Figura 1. Dóberman con un mastocitoma ulcerado de grado 2 en el pabellón auricular. Durante la determinación del estadio clínico se identificó la presencia de una gran metástasis en el ganglio linfático preescapular (flecha), lo cual influye en la estrategia quirúrgica y en el pronóstico del paciente.

■ Planificación de la intervención quirúrgica

Cuando se trata de un tumor sólido, extirpable y sin potencial metastásico, la cirugía generalmente es el único tratamiento necesario, siendo muchas veces curativa. La cirugía se suele combinar con un tratamiento adyuvante, como la radioterapia o la quimioterapia, en caso de tumores que no se puedan extirpar adecuadamente, hayan metastatizado en el momento del diagnóstico o tengan un elevado potencial de metástasis (1). En estos casos, la cirugía solo constituye una parte del enfoque multimodal, y antes de realizarla se debe discutir con el propietario el plan terapéutico completo, incluyendo el tratamiento adyuvante. En algunos casos la intervención quirúrgica no está indicada o ya no es una opción, debido al estadio avanzado de la enfermedad, por lo que el intento “heroico” de “ayudar” al

paciente operándolo solo puede llevar a empeorar su calidad de vida. Se debe tener en cuenta que es difícil justificar una cirugía extensa cuando las posibilidades de recidiva de un tumor localizado siguen siendo similares a las de una cirugía más conservadora, o cuando el paciente fallece finalmente debido a la metástasis. En medicina humana, existe un debate importante respecto a cómo equilibrar la agresividad quirúrgica necesaria para controlar eficazmente un tumor a nivel local, con la morbilidad del paciente y el riesgo de muerte por metástasis tumoral. Cualquier posible tratamiento de un tumor en estadios avanzados se debe sopesar de forma crítica teniendo en cuenta los beneficios esperados para el paciente.

En la planificación preoperatoria se debe definir el objetivo del tratamiento quirúrgico, la amplitud y profundidad de la resección y la reconstrucción del defecto quirúrgico (2,3). La cirugía puede ser curativa, citorreductora o paliativa según los objetivos de la misma, y esto se debe definir y discutir con el propietario antes de la intervención para evitar crear falsas esperanzas.

I) La resección curativa (es decir, la exéresis completa del tumor) normalmente solo se puede realizar cuando se trata de un tumor bien delimitado y sin metástasis. Generalmente, la primera intervención es la de mayor probabilidad de éxito. Aunque es comprensible utilizar un enfoque quirúrgico de “menor riesgo”, rápido y conservador, con este enfoque muchas veces se obtiene un resultado opuesto al esperado. En cualquier caso, las consecuencias para el paciente son peores siempre que el tumor recidive puesto que será necesaria una intervención quirúrgica más extensa (**Figura 2**). Incluso muchas veces, la reintervención de un tumor ya no tiene como objetivo la cura del mismo.

Figura 2. (a) Resección incompleta de un sarcoma de tejidos blandos en un perro ocasionando la recidiva del tumor. En esta localización si la primera cirugía se hubiera realizado correctamente, hubiera sido curativa **(b)**. Para lograr una segunda cirugía curativa se deben obtener márgenes de seguridad extremadamente amplios alrededor de toda la cicatriz previa.



© Martín Kessler

II) La cirugía citorreductora se define como la exéresis incompleta de un tumor, dejando tejido macroscópico o microscópico del mismo. No obstante, este enfoque únicamente es razonable y válido cuando el objetivo es aumentar la esperanza de vida del paciente, siempre que el tratamiento quirúrgico se combine con una terapia adyuvante eficaz (**Figura 3**). Muchas veces se subestima la extensión microscópica de tumores invasivos (p.ej., sarcomas, mastocitomas), de tal forma que, incluso en la cirugía con intención curativa, solo se consigue la citorreducción debido a la presencia residual de tejido tumoral microscópico.

III) El objetivo de la cirugía paliativa se basa, ante todo, en mejorar la calidad de vida del paciente (reducir el dolor y mejorar la funcionalidad), teniendo como segunda intención prolongar la esperanza de vida del animal (p. ej., retrasar el momento de la eutanasia) (**Figura 4**) (5).

Para determinar la extensión de la resección en el momento de planificar la intervención quirúrgica se debe considerar la naturaleza del tumor, o mejor dicho, la extensión esperada del crecimiento tumoral invasivo. En la planificación de la cirugía en regiones anatómicas complejas (p. ej., la cabeza) es preferible utilizar técnicas de diagnóstico por imagen como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) (6). El cirujano debe considerar fundamentalmente dos aspectos, la extensión de la resección (marginal, amplia o radical) y las medidas necesarias para reconstruir el defecto quirúrgico. El área quirúrgica de una cirugía extensa se debe preparar correctamente para que la resección, reconstrucción y cierre de la herida se realicen de forma aséptica.

Figura 3. Sarcoma de tejidos blandos subcutáneo en un perro mestizo. Debido a la falta de piel y a la imposibilidad de obtener márgenes profundos libres de tumor en esta localización, la estrategia de elección en este caso es la cirugía citorreductora seguida de un ciclo de radioterapia con intención curativa.



© Martin Kessler

■ Resección tumoral

Los tumores benignos se suelen resolver mediante la escisión intracapsular o, en ausencia de cápsula, incluyendo un margen de seguridad de pocos milímetros (“resección marginal”). En las neoplasias subcutáneas benignas (p. ej., lipomas) no es necesario resecar la piel que las recubre; en su lugar, el tumor se suele abordar a través de una incisión cutánea en la línea media sobre la masa.

El margen de seguridad de una neoplasia maligna depende del tipo y grado del tumor, así como del estadio clínico y de su localización anatómica (2,7). Es frecuente que se afirme de forma generalizada que “siempre se debe incluir un margen de 3 cm en todas las direcciones”. Sin embargo, en la práctica, estas afirmaciones tienen poco valor puesto que no siempre está indicado o no siempre es posible (por la localización del tumor), incluir un margen extenso. En la cirugía curativa de algunos tumores malignos es apropiado incluir un margen de 1 cm a partir del tumor palpable, mientras que en otros tumores, el margen mínimo debe ser de 3 cm o incluso más. Además, existen diferencias en cuanto a los márgenes de resección periféricos y profundos necesarios para la adecuada exéresis del tumor. Como regla general, la exéresis de un tumor maligno se debe realizar en bloque, incluyendo la dermis que lo recubre.

El primer paso en la planificación de la resección curativa de un tumor maligno consiste en definir los principales compartimentos anatómicos en los que se localiza dicho tumor. En el caso de un tumor cutáneo estos compartimentos son la dermis y/o el tejido subcutáneo, y a partir de ahí, el tumor se extenderá tridimensionalmente. Inicialmente, se produce una invasión microscópica no palpable que traspasa los márgenes palpables del tumor y, a medida que la invasión avanza, se observa la extensión macroscópica del tumor

Figura 4. Gato con un sarcoma asociado al punto de inyección de gran tamaño y ulcerado en la región lateral del cuello. La resección del tumor en esta localización es paliativa; retirar la masa mejorará la calidad de vida del paciente.



© Martin Kessler

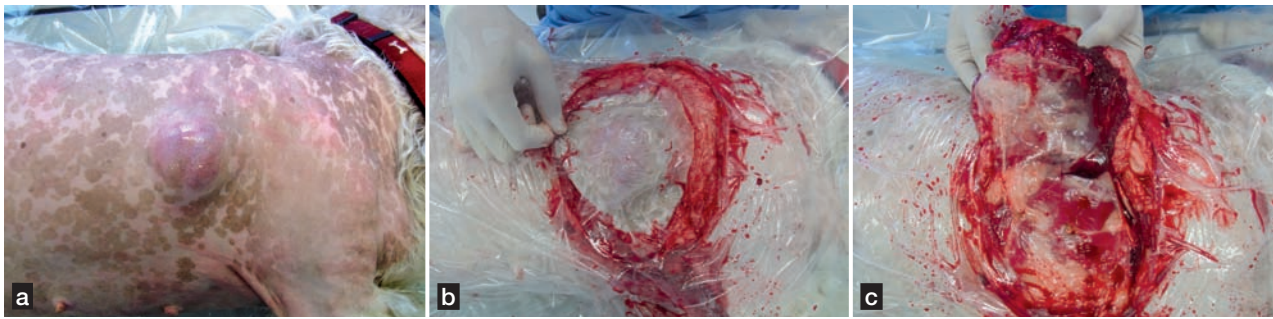


Figura 5. Mastocitoma de grado 2 de gran tamaño en la pared torácica de un West Highland White Terrier. Se pueden observar los cambios en el aspecto de la piel que indican la infiltración en la dermis (a). Debido al tamaño del tumor y a su evidente crecimiento invasivo se realizó una resección con un margen periférico de 3 cm (b). El margen profundo por debajo del tumor está definido por el músculo latísimo del dorso, que actúa como una gran barrera frente a la invasión. El músculo se extrajo en bloque junto con el tumor. Con este procedimiento no es de esperar que se produzcan déficits funcionales y se puede realizar el cierre de la herida por primera intención dada la cantidad disponible de piel libre sobre el tórax (c).

en los tejidos adyacentes, dando lugar a cambios en la textura de la piel que lo recubre y a una disminución de la movilidad del tejido subyacente (**Figura 5a**).

Margen de resección lateral (periférico)

El tejido subcutáneo libre no supone una gran barrera a la invasión tumoral, y por este motivo existen recomendaciones en cuanto a la distancia lateral del margen palpable del tumor que se debe incluir en la resección. Esta distancia constituye el margen de resección lateral (periférico). En los tumores malignos con poca tendencia al crecimiento invasivo (como el sarcoma canino de tejidos blandos de grado 1 o el mastocitoma de bajo grado) resulta apropiado un margen periférico de 1-2 cm. Algunos autores sostienen que el margen mínimo periférico de los tumores de bajo grado debe ser equivalente al diámetro del tumor (p. ej., si el tumor es de 2 cm el margen será de 2 cm) (**Figura 5b**).

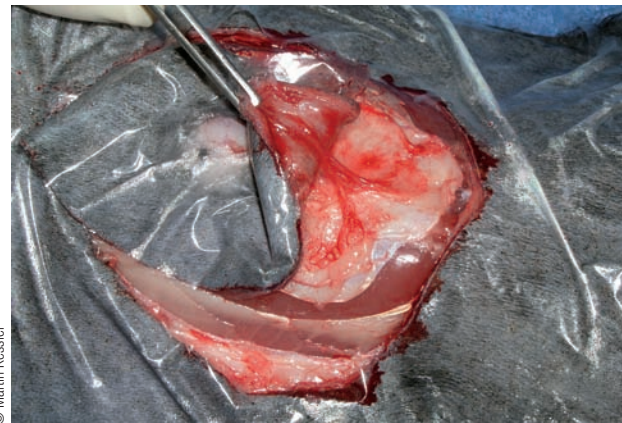
En la resección de tumores muy infiltrativos (como el sarcoma felino asociado al punto de inyección, el sarcoma canino de tejidos blandos de alto grado y el mastocitoma de alto grado) se debe incluir un margen de al menos 3 cm, aunque el tumor sea pequeño y esté aparentemente bien delimitado. El sarcoma felino asociado al punto de inyección se considera el tumor subcutáneo más invasivo en los pequeños animales y se han recomendado márgenes laterales de hasta 5 cm. Las recomendaciones mencionadas anteriormente hacen referencia al margen lateral mínimo que se debe incluir, puesto que para un mayor nivel de seguridad este margen se puede aumentar siempre que el cirujano considere que anatómicamente es posible (2,8-11).

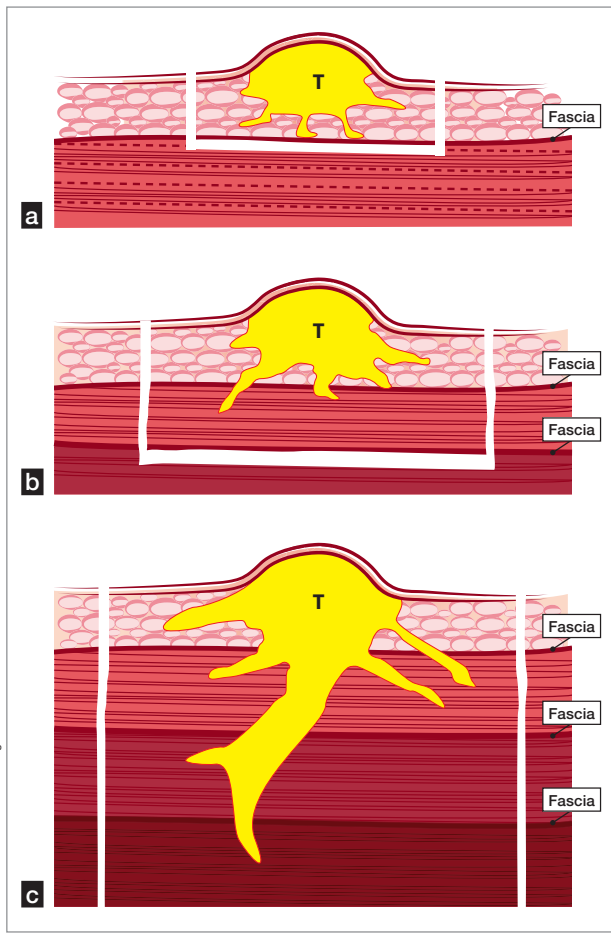
Margen de resección profundo

Dado el crecimiento tridimensional de los tumores es necesario tener en cuenta la profundidad de la resección para mantener un margen adecuado. La profundidad del margen

de resección está determinada por las características anatómicas de los tejidos subyacentes y, por tanto, por el tipo de barrera con la que se encuentra el tumor en dicho margen (2,8-11). Las capas de fascias y músculos proporcionan inicialmente una barrera eficaz frente a la invasión tumoral, y cuanto más fuerte sea la fascia, menor capacidad tendrá el tumor para atravesarla. En la resección de tumores invasivos como mínimo se debe incluir la fascia subyacente, incluso en tumores que clínicamente parezcan encapsulados y móviles. Los sarcomas o mastocitomas de alto grado tienden a formar una “pseudocápsula” de células tumorales comprimidas, dando la falsa apariencia de un crecimiento benigno encapsulado. Si el tumor se encuentra unido al tejido subyacente al palparlo, es necesario incluir en la resección una segunda capa de fascia o músculo, y

Figura 6. Cirugía curativa de un tumor. Nótese la amplitud de los márgenes laterales y la resección de la fascia para obtener unos márgenes profundos adecuados. Como en este caso la infiltración del tumor está limitada por una fascia fuerte, basta con retirar la fascia sin necesidad de incluir el músculo subyacente, puesto que la fascia define el límite anatómico del compartimento. Se puede conseguir una resección limpia retirando la fascia en bloque junto con el tumor, a pesar de que el margen profundo sea de solo unos milímetros.





© Martín Kossler/Manuel Fontégne

Figura 7. Tipos de resección en función de diferentes tipos de tumores invasivos localizados sobre la pared abdominal: **(a)** Resección correcta de un tumor maligno de grado 1. Los márgenes laterales corresponden al diámetro del tumor. La incisión desciende hacia abajo para discurrir bajo la fascia. **(b)** Resección correcta de un tumor maligno de grado 2. Los márgenes laterales son más amplios que en **(a)**, y el margen profundo incluye al músculo oblicuo externo del abdomen. **(c)** Resección correcta de un tumor maligno de grado 3. Los márgenes laterales tienen un mínimo de 3 cm y el margen profundo incluye el espesor completo de la pared abdominal.

en algunos casos, incluso toda la profundidad de la pared torácica o abdominal. Los músculos, así como los nervios y vasos, que atraviesen los límites de resección se deben seccionar a la altura del borde del margen quirúrgico calculado (**Figura 5c**). Cualquier tracto de biopsia y cicatriz de intervenciones previas se debe extraer junto con el tumor (12,13). Con este método de resección “compartimental”, en el que la cirugía penetra en las estructuras más próximas al tumor, el paciente tiene muchas más posibilidades de permanecer libre de enfermedad (**Figura 6**).

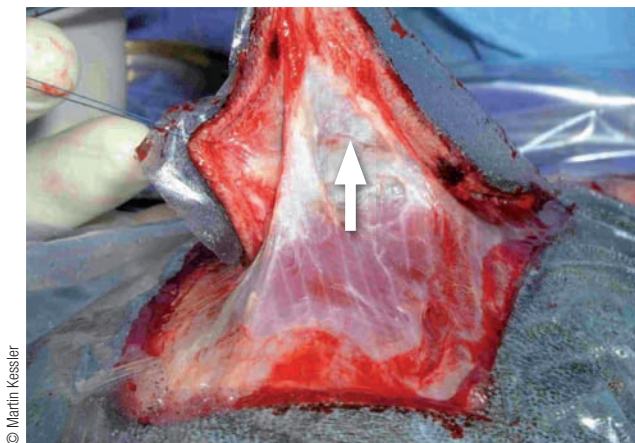
Cualquier intervención y manipulación quirúrgica del tumor se debe reducir al mínimo posible, estando contraindicado

realizar un corte dentro del mismo; el tejido neoplásico se debe considerar “contaminado” y debe tratarse como tal. Es preferible la utilización de suturas e instrumentos de contención en los márgenes libres de tumor que la manipulación manual. Es importante controlar minuciosamente la hemostasia para que la visualización durante la cirugía sea óptima y para minimizar las complicaciones postquirúrgicas.

Solo se puede lograr el éxito en la cirugía con intención curativa cuando se consigue una resección limpia en todas las direcciones de la infiltración tumoral (es decir, lateralmente y en profundidad) (**Figura 7**). Aunque el margen lateral incluido sea suficiente, si la profundidad de la resección no es la adecuada y no se elimina la fascia, la cirugía pasará a ser, en el mejor de los casos, citorrreductora. Esto es particularmente cierto cuando el tumor se localiza en áreas críticas como la parte distal de las extremidades, en donde la resección se encuentra limitada en amplitud y profundidad debido a la falta de tejido cutáneo y, especialmente, por la ausencia de una fascia competente que pueda evitar la invasión en profundidad. Si no se puede obtener un margen de seguridad satisfactorio (lateral y profundo) se debe planificar toda la intervención como un procedimiento citorrreductor, evitando cerrar el defecto con técnicas complejas (como colgajos, injertos y drenajes). En la cirugía citorrreductora la resección es menos extensa y la cicatriz es más pequeña, necesiéndose un menor campo de radiación al iniciar la terapia adyuvante. En líneas generales, una vez cicatrizada la herida, la radioterapia se debe iniciar tan pronto como sea posible.

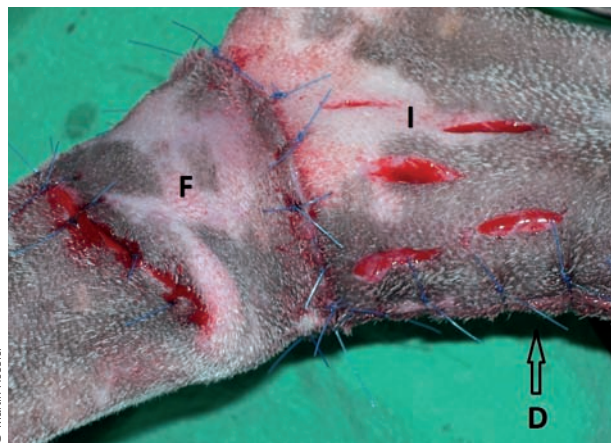
■ Reconstrucción quirúrgica

El grado de complejidad del cierre del defecto quirúrgico está directamente relacionado con el tamaño de la resección y la localización del tumor (14). La cantidad y movilidad de la piel del cuello, pared torácica, tronco y extremidades proximales contribuye al cierre, incluso en defectos quirúrgicos grandes, por lo que en estas áreas la cirugía se suele completar mediante el cierre de la herida por primera intención, simplemente diseccionando la piel adyacente. Sin embargo, cuando la cantidad de piel disponible es limitada (p.ej., en la cabeza y parte distal de las extremidades) se suelen necesitar técnicas de reconstrucción más complejas, y en muchos casos, la parte más complicada de la cirugía no consiste en la propia exéresis del tumor, sino en la reconstrucción del consecuente defecto. El conocimiento de las técnicas de reconstrucción quirúrgica es de gran importancia para el cirujano oncológico. La anatomía y el aporte vascular de la piel en los pequeños animales permiten utilizar colgajos del tejido subyacente para trasladarlos a otros lugares y cubrir el defecto cutáneo.



© Martín Kessler

Figura 8. Preparación de un colgajo cutáneo aleatorio. Para manipular el colgajo es preferible utilizar suturas a instrumentos que “agarren” el tejido; de esta manera se minimiza el traumatismo sobre el margen libre del colgajo. Nótese la vasculatura cutánea “aleatoria” que conforma el plexo subdérmico (flecha).



© Martín Kessler

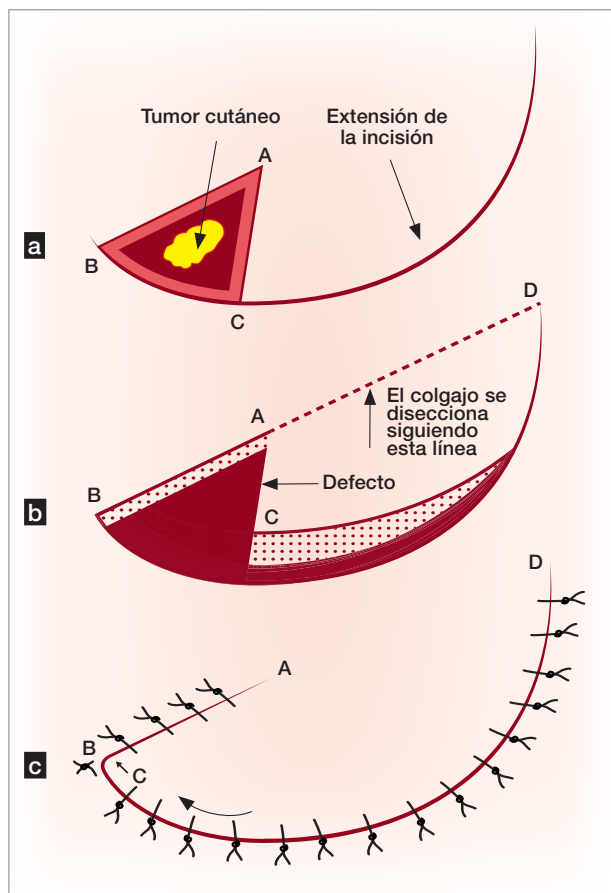
Figura 9. Colgajo de transposición para cubrir un defecto de resección distal al corvejón en un perro. El colgajo (F) se ha girado 90° para tapan el defecto y el área donante (D) se ha cerrado realizando pequeñas incisiones de relajación para liberar la tensión (I).

Colgajos cutáneos aleatorios

El aporte sanguíneo de estos colgajos se basa directamente en las arterias y venas del plexo subdérmico. En el tronco, cuello y parte proximal de las extremidades el aporte vascular procede de la hipodermis del músculo panicular. En la parte distal de las extremidades no existe el músculo panicular, por lo que la irrigación proviene de la fascia de la extremidad. Estos colgajos se denominan “aleatorios” porque su vascularización no está definida (**Figura 8**). Existen varios tipos de colgajos aleatorios en función de su forma y de la orientación del desplazamiento cuando se reinsertan.

Para cubrir un defecto rectangular o circular en áreas con suficiente piel disponible en una única dirección se puede utilizar un colgajo simple de avance; el cual, una vez movilizado, se desplaza extendiéndolo hacia el defecto sin necesidad de realizar ninguna rotación. Algunos ejemplos típicos de estos defectos son los localizados bajo el mentón (colgajo de avance rostral a partir del área ventral del cuello) o sobre la base de la cola (colgajo de avance desde la parte caudal del dorso). Si se dispone de suficiente cantidad de piel a ambos lados del defecto (rectangular o circular) se puede utilizar un colgajo doble de avance (plastia en H) preparando dos pedículos opuestos y aproximándolos para cubrir el defecto central.

Cuando el colgajo rectangular se rota hasta 180° en el defecto, se denomina colgajo de transposición. Las rotaciones de más de 90° son poco frecuentes puesto que el pedículo pierde una considerable longitud cuando se rota (**Figura 9**). Los pedículos de transposición se utilizan para cubrir áreas cutáneas de la región ventral al ojo (con



© Martín Kessler/Manual Fontègne

Figura 10. El colgajo de rotación es especialmente útil para cubrir defectos triangulares. Cuando se planifica este tipo de reconstrucción el defecto triangular se considera parte de un círculo y se realiza la disección de la correspondiente área semicircular de piel para rotarla hacia el defecto. Es importante que la curva del círculo sea lo suficientemente grande para evitar demasiada tensión.

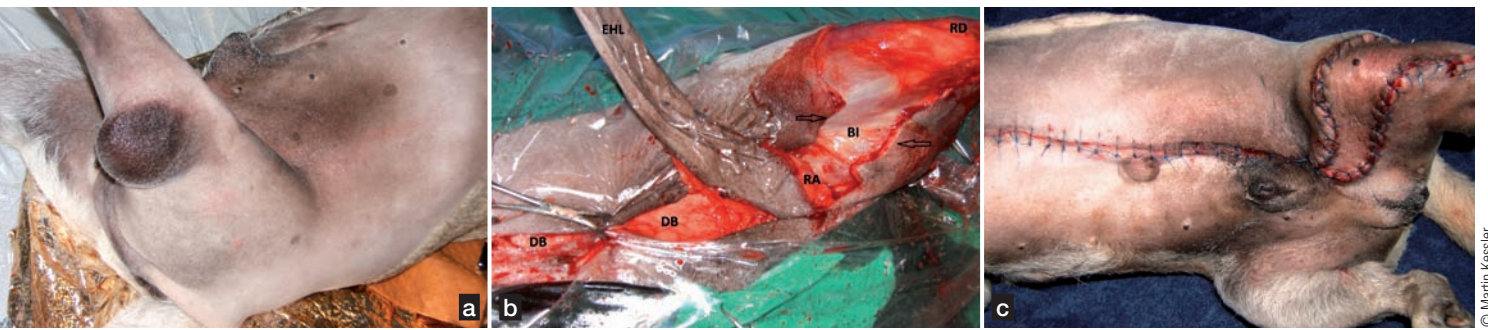


Figura 11. (a-c) El colgajo axial epigástrico superficial se basa en los vasos epigástricos caudales superficiales. En la perra se incluyen las glándulas mamarias caudales y en el macho la parte lateral del prepucio. La vasculatura epigástrica del perro tiene un diámetro más pequeño que la de la perra. En el gato se incluyen las tres glándulas mamarias caudales y este colgajo puede llegar a cubrir defectos hasta la parte distal del tarso.
(a) Mastocitoma de grado 2 en la parte lateral del muslo distal.
(b) El colgajo se prepara de forma similar a una mastectomía regional. La primera incisión se realiza a lo largo de la línea media abdominal, la segunda incisión discurre de forma

piel de la región craneal y lateral del cuello), región perineal (con piel del dorso) y cabeza (con piel de la parte dorsal del cuello).

El colgajo de rotación es especialmente útil para cubrir defectos triangulares (**Figura 10**). Consiste en diseccionar un colgajo de piel semicircular y rotarlo para cubrir el defecto. Es importante que el semicírculo sea lo suficientemente grande para evitar crear tensión. Es recomendable medir y dibujar las incisiones de la piel con un marcador quirúrgico. Los defectos laterales a la región proximal de la extremidad anterior o posterior se pueden cubrir con un colgajo de rotación desde la pared torácica o abdominal, respectivamente. También se puede cubrir un defecto central mediante la rotación de dos colgajos semicirculares opuestos situados bilateralmente al defecto (p.ej., para cubrir defectos en la región caudal del dorso/base de la cola rotando dos colgajos bilaterales de la parte proximal del muslo).

Colgajos de patrón axial

Los colgajos de patrón axial se nutren mediante el aporte sanguíneo directo de un vaso sanguíneo bien definido (“axial”). Cuando la piel permanece unida en su base y se cubre el defecto rotando el extremo libre del colgajo, se denomina “colgajo axial de rotación”. El “colgajo insular” tiene un aporte sanguíneo directo y se disecciona quedando prácticamente libre excepto por el vaso que lo mantiene unido. Los colgajos de patrón axial son particularmente útiles para cubrir defectos cutáneos en áreas críticas del cuerpo, utilizándose con frecuencia en grandes

paralela al margen lateral de la cadena mamaria uniéndose a la primera incisión por la parte craneal y se disecciona el colgajo desde la parte craneal hacia la caudal. El lecho donante (**DB**) se sujeta con pinzas de campo hasta que se cierre. Hay que tener especial cuidado en preservar los vasos sanguíneos epigástricos. El colgajo (**EHL**) se rota 180° sobre el pedículo vascular (eje de rotación; **RA**) y se realiza una incisión (**BI**) para crear un puente separando (flechas) la piel entre el lecho donante y el defecto de resección (**RD**). El colgajo se sutura sin crear tensión y se coloca un drenaje de succión para evitar la formación de un seroma por debajo del colgajo. **(c)** Cirugía finalizada.

defectos de resección localizados en la parte proximal de las extremidades y en la cabeza. Para la correcta preparación del colgajo es necesario conocer bien la anatomía vascular y utilizar una minuciosa técnica de disección.

Los colgajos axiales más importantes son:

- 1) Colgajo epigástrico superficial (para defectos en la parte caudal del abdomen, región inguinal y perineal, cara medial y lateral de las extremidades posteriores incluyendo hasta el corvejón) (**Figura 11**)
- 2) Colgajo toracodorsal (para defectos en la parte proximal de las extremidades anteriores y en el tórax)
- 3) Colgajo omocervical (para defectos en el hombro y axila, así como defectos de la cabeza y cuello en perros de cuello corto)
- 4) Colgajo ilíaco circunflejo profundo (para defectos en la parte caudal del tórax, pared abdominal, flanco, muslo y región pélvica)
- 5) Colgajo genicular (para defectos en la cara medial y lateral del muslo)
- 6) Colgajo braquial (para defectos en la parte proximal y medial de las extremidades anteriores)

Como los defectos distales al carpo o al tarso son difíciles de cubrir con colgajos cutáneos es posible que se necesiten injertos cutáneos libres. Cuando debido a la resección compartimental el defecto abarca todo el espesor de la pared abdominal o torácica, se pueden utilizar colgajos del músculo latísimo del dorso, abdominal oblicuo o de la región medial del muslo para reconstruir primero la pared y posteriormente desplazar la piel

(Figura 12). Cuando en la resección del tumor se incluyen también estos músculos, se puede utilizar una malla sintética para reconstruir la pared.

■ Consideraciones postquirúrgicas

Para el posterior manejo clínico del paciente es muy importante evaluar si el tumor se ha extraído en su totalidad (15). No existe un método estandarizado sobre cómo remitir la muestra al laboratorio de histopatología veterinaria para la evaluación de los márgenes, por lo que entre los diferentes laboratorios tampoco está estandarizada la manera de examinar las muestras ni la de realizar el informe sobre la calidad de la cirugía (16-18). Cuando se realiza una cirugía radical del tumor se suele obtener una gran cantidad de tejido, por lo que remitir todo el bloque obtenido para su examen histopatológico presenta inconvenientes importantes. En primer lugar, no se puede realizar la fijación completa de una gran muestra de tejido, puesto que el formol solo puede penetrar aproximadamente hasta 1 cm de tejido. Además, sería pura coincidencia que las secciones histológicas correspondieran precisamente a los márgenes “críticos” de la muestra de tejido. El cirujano, y no el patólogo, es quien sabe cuáles son las áreas de la muestra que corresponden a tejido en el que hay una mayor probabilidad de encontrar tumor residual. Por este motivo, para determinar si el tumor se ha extirpado en su totalidad, el cirujano debe enviar tanto una muestra representativa del propio tumor, como suficiente tejido del lecho tumoral y de los márgenes del área reseccionada. Las biopsias del “lecho tumoral” son muy útiles para evaluar si la resección ha sido completa, puesto que el cirujano puede determinar dónde biopsiar así como el número de muestras necesarias. Otra opción consiste en utilizar tinta

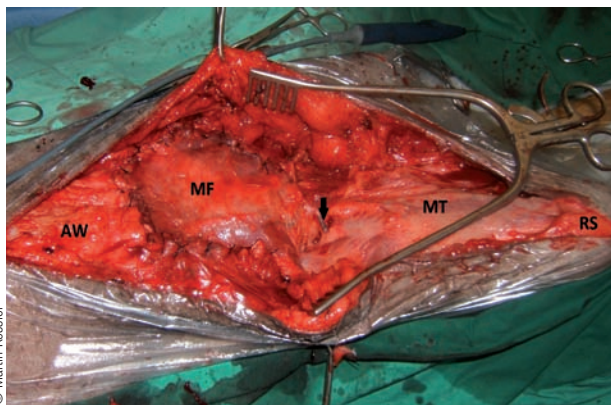


Figura 12. Reconstrucción de la pared abdominal tras la resección de un sarcoma altamente invasivo. Se seccionó el músculo sartorio de la región medial del muslo (MT) a nivel de la parte medial de la rodilla (RS) para obtener un colgajo muscular (MF) irrigado por el aporte vascular de la base de la región inguinal (flecha), girándolo sobre la pared abdominal (AW) y suturándolo al margen del defecto. El tejido subcutáneo y la piel se cerraron mediante la simple aproximación de los bordes.

quirúrgica para marcar las áreas más críticas de los márgenes antes de remitir la muestra, pero así no se puede anticipar el número de secciones que realizará el patólogo.

Por último, aunque queda fuera del alcance de este artículo, es importante señalar que después de una intervención quirúrgica extensa, es esencial proporcionar buena atención y cuidados de soporte al paciente. El porcentaje de complicaciones, e incluso el riesgo de un desenlace fatal, pueden aumentar drásticamente si se administra un volumen insuficiente de fluidos y/o de sangre, si el manejo del dolor perioperatorio es deficiente y si no se realiza un seguimiento postoperatorio adecuado.

Bibliografía

1. Boston S, Henderson RA Jr. Role of surgery in multimodal cancer therapy for small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2014;44:855-870.
2. Matz BM. Current concepts in oncologic surgery in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2015;45:437-449.
3. Aiken SW. Principles of surgery for the cancer patient. *Clin Tech Small Anim Pract* 2003;18:75-81.
4. Tuohy JL, Milgram J, Worley DR, et al. A review of sentinel lymph node evaluation and the need for its incorporation into veterinary oncology. *Vet Comp Oncol* 2009;7:81-91.
5. Gilson SD. Principles of surgery for cancer palliation and treatment of metastases. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:65-69.
6. LeBlanc AK, Daniel GB. Advanced imaging for veterinary cancer patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007;37:1059-1077.
7. Dernel WS, Withrow SJ. Preoperative patient planning and margin evaluation. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:17-21.
8. Banks, T, Straw, R, Thomson M, et al. Soft tissue sarcomas in dogs: a study assessing surgical margin, tumour grade and clinical outcome. *Aust Vet Pract* 2004;34:158-163.
9. Fulcher RP, Ludwig LL, Bergman PJ, et al. Evaluation of a two-centimeter lateral surgical margin for excision of grade I and grade II cutaneous mast cell tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2006;228:210-215.
10. Simpson AM, Ludwig LL, Newman SJ, et al. Evaluation of surgical margins required for complete excision of cutaneous mast cell tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2004;224:236-240.
11. Stefanello D, Morello E, Roccabianca P, et al. Marginal excision of low-grade spindle cell sarcoma of canine extremities: 35 dogs (1996-2006). *Vet Surg* 2008;37:461-465.
12. Bacon NJ, Dernel WS, Ehrhart N, et al. Evaluation of primary re-excision after recent inadequate resection of soft tissue sarcomas in dogs: 41 cases (1999-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2007;230:548-554.
13. Cavanaugh R, Bacon NJ. Canine soft tissue sarcomas – what to do with dirty margins? *Vet Soc Surg Oncol News* 2007;1:3-4.
14. Szentimrey D. Principles of reconstructive surgery for the tumor patient. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:70-76.
15. Newman SJ. Diagnostic pathology for the cancer patient. *Clin Tech Small Anim Pract* 2003;18:139-144.
16. Kamstock DA, Ehrhart EJ, Getzy DM, et al. Recommended guidelines for submission, trimming, margin evaluation, and reporting of tumor biopsy specimens in veterinary surgical pathology. *Vet Pathol* 2011;48:19-31.
17. Powers BE, Dernel WS. Tumor biology and pathology. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:4-9.
18. Regan RC, Rassnick KM, Balkman CE, et al. Comparison of first-opinion and second-opinion histopathology from dogs and cats with cancer: 430 cases (2001-2008). *Vet Comp Oncol* 2010;8:1-10.

Radioterapia en medicina veterinaria



■ Slavomira Necova, DVM, MRCVS

Centro Oncológico de Referencia *Veterinary referrals – Cancer Care (VRCC)*, Essex, RU

La Dra. Necova se licenció en Veterinaria por la Universidad de Medicina Veterinaria en Kosice, Eslovaquia. Tras trabajar en una clínica veterinaria realizó un internado rotatorio de un año de duración en el Centro Oncológico de Referencia VRCC en el Reino Unido, desarrollando así su interés por la Oncología. Finalizó un internado de especialización en Oncología y actualmente está realizando la residencia en Oncología en el centro VRCC, el cual dispone de instalaciones y equipos específicos para el tratamiento oncológico, incluyendo la radioterapia.



■ Susan North, DVM, BSc (Hons), PhD, Dipl. ACVIM (Oncología), Dipl. ACVR, Dipl. ECVIM-CA, MRCVS

Centro Oncológico de Referencia *Veterinary referrals – Cancer Care (VRCC)*, Essex, RU

La Dra. North se doctoró en 1982 por la Universidad de Londres en el *Royal Marsden Hospital* y trabajó como profesora en el Departamento de Biología Tumoral en Houston, Texas. Posteriormente decidió cambiar al ámbito de la medicina veterinaria licenciándose por la Universidad de Texas A&M y completando una residencia en Oncología en el Hospital Veterinario *Animal Medical Center* de Nueva York. La Dra. North es una especialista reconocida en Oncología por el RCVS británico, diplomada europea en Medicina Interna y Oncología, así como diplomada americana en Medicina y Radiología Oncológica. En el 2002 fundó el centro VRCC, siendo el primer centro privado europeo en disponer de un acelerador lineal para la administración de radioterapia.

PUNTOS CLAVE

- La radioterapia se ha convertido en una disciplina muy importante en veterinaria debido a los grandes avances que recientemente se han producido en la oncología, así como a la mayor demanda e interés por esta especialidad por parte de los propietarios.
- Mediante la radioterapia se generan radicales libres capaces de provocar lesiones biológicas en las células. Estas lesiones son inespecíficas, afectando a las células neoplásicas y a las células normales. Se pueden producir efectos adversos tanto agudos como tardíos.
- Antes de iniciar la radioterapia se debe determinar el objetivo del tratamiento, el cual debe adaptarse a las necesidades particulares de cada paciente. El veterinario, antes de remitir al paciente, debe contactar con el centro de radioterapia para poder discutir sobre la mejor estrategia a seguir.
- La radioterapia representa una modalidad de tratamiento de gran utilidad en numerosos tumores, indicándose también como tratamiento paliativo para mejorar la calidad de vida del paciente cuando otras opciones no son posibles.

■ Introducción

Durante los últimos años se ha producido un rápido avance en medicina veterinaria y en los cuidados que reciben los animales de compañía. El aumento en la esperanza de vida conlleva un mayor riesgo de que los animales desarrollen cáncer en algún momento de su vida. Esto, a su vez, supone una mayor demanda de cuidados veterinarios de mayor calidad, puesto que el propietario buscará el mejor tratamiento para su animal con cáncer. La radioterapia es efectiva en muchos de estos pacientes, pero hasta hace poco, su aplicación se encontraba limitada a los pocos centros en los que se disponía de este tratamiento. Sin embargo, actualmente, hay una mayor accesibilidad a la radioterapia y el número de pacientes tratados ha aumentado rápidamente, siendo esencial que el veterinario generalista comprenda las indicaciones y principios del tratamiento del paciente oncológico. En este artículo se realiza un breve resumen de la radioterapia con el objetivo de ayudar al veterinario a valorar con el propietario las diferentes opciones disponibles para el paciente con cáncer.

■ ¿Qué es la radioterapia?

Tanto en medicina humana como veterinaria, el tratamiento del cáncer requiere un enfoque multimodal; es decir, combinar tratamientos como la cirugía, quimioterapia y radioterapia para mejorar la esperanza de vida del paciente. La cirugía y

la radioterapia están indicadas en tumores sólidos, y el objetivo principal del tratamiento consiste en el control local del tumor. La quimioterapia está indicada cuando es necesario un tratamiento sistémico y/o cuando existe metástasis.

La radiación ionizante se puede administrar a través una fuente externa (teleterapia), mediante la colocación en el tejido de fuentes radioactivas (braquiterapia) o mediante la administración sistémica o cavitaria de radioisótopos (p. ej., iodo-131(I-131)) (1). La radiación de haz externo es el método que más se utiliza, y según la energía de las partículas emitidas se puede clasificar en ortovoltaje o megavoltaje. Los rayos-X de ortovoltaje tienen una energía baja o media (150-500 kVp), mientras que la radiación de megavoltaje emite fotones de alta energía (más de 1 millón de voltios (1MV)) (2).

La mayoría de los centros oncológicos utilizan la radiación de megavoltaje y los equipos más utilizados para generar esta radiación son los aceleradores lineales (LINAC) (ver el artículo de la pág. 40). La capacidad de penetración de la radiación de ortovoltaje es baja, la dosis máxima se localiza en la piel y la absorción se encuentra aumentada en el hueso. Por tanto, esta radiación no es adecuada para el tratamiento de tumores profundos y, además, conlleva un mayor riesgo de producir efectos adversos tardíos. La ventaja de la radiación de megavoltaje es que la piel no recibe tanta dosis, puesto que la dosis máxima se alcanza a cierta distancia por debajo de la superficie de la misma, permitiendo que los tumores localizados más profundamente reciban una dosis óptima sin causar efectos adversos graves en la piel (1,2). La absorción de la radiación de megavoltaje no depende de la composición ni de la densidad del tejido, lo cual permite la distribución de la dosis a través de todos los tejidos del campo de radiación.

■ ¿Cómo funciona la radiación?

La radiación lesiona estructuras celulares críticas, especialmente el ADN, bien sea directa o indirectamente. El efecto indirecto se debe a la radiación absorbida por el agua de las células (el agua es un blanco para la radiación ionizante), y dado que la célula es un 85% agua este es el principal efecto de la radiación, generándose radicales libres que provocan lesiones biológicas, ya sea la muerte celular o la incapacidad de división celular. Sin embargo, los efectos de la radiación no son específicos de las células tumorales, de manera que las células normales también son susceptibles de lesionarse. En los tejidos de proliferación rápida (conocidos como tejidos de respuesta aguda o temprana) se pueden producir efectos adversos tempranos, que aparecen durante la radioterapia, mientras que en los tejidos de proliferación lenta (conocidos como tejidos de respuesta tardía) como el hueso, los efectos adversos tardíos pueden tardar meses o años en aparecer.

■ Objetivos de la radioterapia

La radioterapia se suele considerar un tratamiento local, dirigido hacia el área específica del cuerpo donde se encuentra el tumor. El tratamiento únicamente afecta a las células localizadas en el campo de radiación, por lo que la muerte celular se limita al área tratada (3). En medicina veterinaria es raro que la radioterapia se utilice con finalidad curativa para el tratamiento definitivo del cáncer, siendo más habitual que sea un tratamiento adyuvante o neoadyuvante. La radioterapia adyuvante es la modalidad más frecuente y se suele utilizar para eliminar posibles células neoplásicas microscópicas residuales cuando la resección del tumor no ha sido completa y no es factible realizar otra cirugía, bien sea por la localización anatómica del tumor o por preferencia del propietario. Esta situación es habitual en tumores localizados en la parte distal de las extremidades o en la región facial/oral. La radioterapia neoadyuvante a la cirugía consiste en reducir el tamaño de la masa tumoral antes de su resección quirúrgica, y puede ser útil cuando el tumor es demasiado grande para su resección o si se encuentra adherido demasiado profundamente a las estructuras adyacentes.

La radioterapia paliativa, cuya finalidad es mejorar la calidad de vida, se está utilizando cada vez más durante estos últimos años. Este tratamiento permite reducir el dolor en pacientes con tumores inoperables (especialmente tumores óseos primarios o metastásicos (p. ej., carcinoma mamario o tumores prostáticos)) y también es útil para aliviar una obstrucción al reducir el tamaño del tumor. Muchas veces esta es la única opción terapéutica en tumores intracraneales grandes e inoperables, o en el caso de pacientes con meningoencefalitis granulomatosa que no responde al manejo médico (1). El protocolo de tratamiento paliativo consiste en administrar pocas fracciones o sesiones a dosis más altas que las del tratamiento con intención curativa (definitivo).

En un protocolo típico de radiación definitiva se administran 16-20 fracciones de lunes a viernes, mientras que en un protocolo hipofraccionado (paliativo) el tratamiento se administra una vez a la semana durante un total de 4-6 semanas. Para calcular las dosis de las fracciones hay que considerar diversos factores relacionados con los principios biológicos de la radioterapia, así como la radiosensibilidad del tumor, la tolerancia de los tejidos adyacentes, el objetivo del tratamiento para ese paciente, las limitaciones económicas del propietario y la accesibilidad al centro de radioterapia (4).

Para el tratamiento óptimo del tumor es necesario garantizar que cada sesión sea igual a la anterior, por lo que el paciente debe permanecer completamente inmóvil durante el tratamiento; por este motivo se necesita anestesia general y el propietario debe ser consciente de ello antes de

remitir al paciente. No obstante, el tratamiento es bastante corto y solo se necesita una anestesia de 10-15 minutos por sesión, dependiendo de la complejidad del protocolo.

■ Principios biológicos de radioterapia

No todos los tumores responden de la misma manera a la radiación, y esto es debido principalmente a la diferente biología del tumor. Por tanto, cuando se diseña un protocolo de tratamiento lo que se intenta es promover la muerte de las células neoplásicas, minimizando a la vez las consecuencias de la radiación ionizante en las células normales (5). La sensibilidad de una población celular frente a la radiación depende de su capacidad para reparar la lesión del ADN provocada por el tratamiento. La respuesta a la sesión de radioterapia, tanto de los tejidos normales como de los neoplásicos, se ha descrito mediante “las cuatro R de la radiación”; reparación de la lesión del ADN, repoblación, redistribución y reoxigenación (6). La división de la dosis de radiación (fraccionamiento) permite la reparación de las células sanas, mientras que las células neoplásicas que están proliferando y dividiéndose rápidamente no tienen suficiente tiempo para repararse entre una fracción y otra. La regeneración celular también depende del reclutamiento de células madre, y este proceso requiere más tiempo en los tejidos tumorales.

Al iniciar el tratamiento, muchas de las células se encuentran en una fase del ciclo celular que es sensible a la radiación y por tanto, mueren. Durante el intervalo entre fracciones de tratamiento, las células progresan hacia otra fase diferente del ciclo, lo cual influye en su sensibilidad a la radiación; esta diferente radiosensibilidad dependiendo de la fase del ciclo celular se conoce como redistribución. Se sabe que las células hipóxicas son resistentes a la radiación, por lo que al disminuir el número de células oxigenadas mejora el aporte de oxígeno a las células hipóxicas tumorales (reoxigenación), siendo así más sensibles a la radiación.

La dosis por fracción e intervalos entre tratamientos son aspectos muy importantes que hay que considerar, y ambos dependen del objetivo del tratamiento. Los protocolos con intención curativa, con bajas dosis por fracción y una dosis total alta, están diseñados para maximizar la radiación al tejido tumoral minimizando los efectos adversos en los tejidos normales del campo de radiación. Las dosis por fracción más pequeñas permiten obtener una dosis final total más alta, afectando menos a los tejidos de respuesta tardía. Esto se ha demostrado en un estudio en el que se examinaron las complicaciones tardías en perros que recibieron radiación en el canal pélvico. Los perros que recibieron menores dosis por fracción (2,7 Gy en lugar de 3,3 Gy) presentaron menos efectos adversos tardíos, aunque el porcentaje global de complicaciones fue bajo (7).



Figura 1. La dermatitis (a) y la alopecia (b) son dos efectos adversos agudos que se suelen observar durante la radioterapia o poco después de la misma.

■ Efectos adversos de la radioterapia

Las reacciones que se producen como consecuencia de la radioterapia se clasifican como agudas/tempranas y tardías/retardadas. Los efectos adversos agudos se observan durante la administración de la radioterapia o poco después de finalizar la misma (2-3 semanas). Estos efectos adversos afectan a los tejidos de proliferación rápida como la piel, las mucosas y el epitelio intestinal, dando lugar a la mayoría de los signos clínicos, como descamación húmeda, alopecia (Figura 1), mucositis, conjuntivitis y despigmentación; en función del área irradiada. Los efectos adversos agudos suelen ser autolimitantes y normalmente es suficiente el tratamiento sintomático. Para favorecer la curación de las lesiones es importante evitar que el paciente se produzca autotraumatismos en el campo de radiación. Con el tratamiento apropiado, los efectos adversos se suelen resolver rápidamente, generalmente en 2-4 semanas (8). Los protocolos de tratamiento paliativo se diseñan para que el paciente tenga menos efectos adversos agudos, puesto que el objetivo es mantener una buena calidad de vida a pesar de la corta supervivencia.

Los efectos adversos tardíos afectan a los tejidos de proliferación lenta, frecuentemente huesos, corazón y sistema nervioso. La dosis total de radiación está limitada por la tolerancia máxima de los tejidos localizados en el campo de radiación. Los efectos adversos tardíos pueden ser graves y difíciles de tratar, puesto que conllevan la necrosis y fibrosis de los tejidos y, por tanto, la pérdida de la funcionalidad e incluso, a veces, la muerte. En caso de producirse suelen presentarse meses o incluso años después de finalizar la radioterapia (Figura 2). La radioterapia no es un tratamiento benigno y la radiación ionizante por sí misma es carcinogénica. Por consiguiente, es posible desarrollar tumores inducidos por radiación en localizaciones previamente irradiadas;

sin embargo, parece que en los animales, la incidencia global de tumores radioinducidos es extremadamente baja (< 1-2% de los pacientes tratados) y se desarrolla muchos años después del tratamiento inicial (9).

■ ¿Qué tipos de tumores se pueden tratar?

En primer lugar se debe realizar una evaluación completa del paciente oncológico para identificar si la neoplasia está localizada o existe diseminación sistémica (determinación del estadio clínico). La radioterapia puede estar indicada en pacientes con varios tipos de tumores.

Tumores orales

Los tumores orales pueden desarrollarse en áreas donde no es posible realizar una cirugía agresiva con amplios márgenes de seguridad, ya que se producirían alteraciones funcionales o estéticas importantes. Por tanto, en estas situaciones, se puede utilizar un enfoque multimodal combinando la cirugía con la radioterapia para mejorar el control local del tumor y aumentar la esperanza de vida. En el perro, la mayoría de los tumores orales responden a la radioterapia, incluyendo el melanoma (**Figura 3**), el ameloblastoma acantomatoso, el fibrosarcoma oral, el linfoma epiteliotropo (**Figura 4**) y el carcinoma de células escamosas. En el gato, se ha demostrado que el carcinoma de células escamosas presenta una mala respuesta a la radioterapia; a pesar de que inicialmente pueda responder (disminuyendo de tamaño) es muy frecuente que recidive rápidamente.

Tumores nasales

El control local de estos tumores puede resultar complicado, puesto que su localización anatómica dificulta en gran medida la intervención quirúrgica. En varios estudios se ha indicado que la resección quirúrgica como único tratamiento de los tumores nasales no tiene ningún beneficio (10,11). La radioterapia es la modalidad con la que se han descrito mejores resultados, por lo que es el tratamiento de elección para estos tumores; el tratamiento curativo o paliativo puede mejorar la supervivencia con una mejor calidad de vida para los pacientes, teniendo en cuenta que los indicadores del pronóstico son el tipo histológico del tumor y el estadio clínico (**Figura 5**). En dos estudios (12,13) se evaluaron los protocolos curativos de radioterapia para los tumores nasales y se indicaron supervivencias de 446 y 420 días, respectivamente.

Tumores intracraneales e hipofisarios

La mayoría de los tratamientos de los tumores intracraneales se basan en un diagnóstico obtenido mediante técnicas de imagen y, por tanto, no se dispone de información sobre el tipo histológico que indique el pronóstico. No obstante,

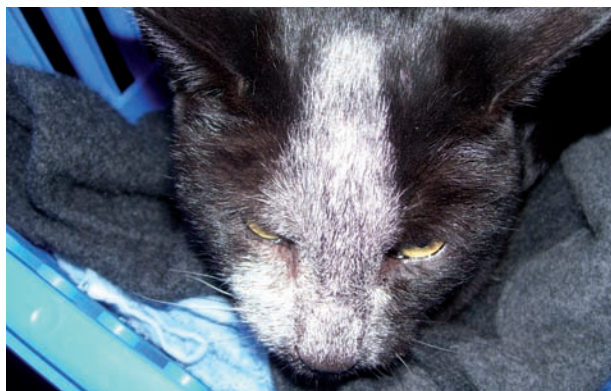


Figura 2. Los efectos adversos tardíos se pueden desarrollar muchos meses después de la radioterapia, incluyendo la leucotriquia (despigmentación del pelo).

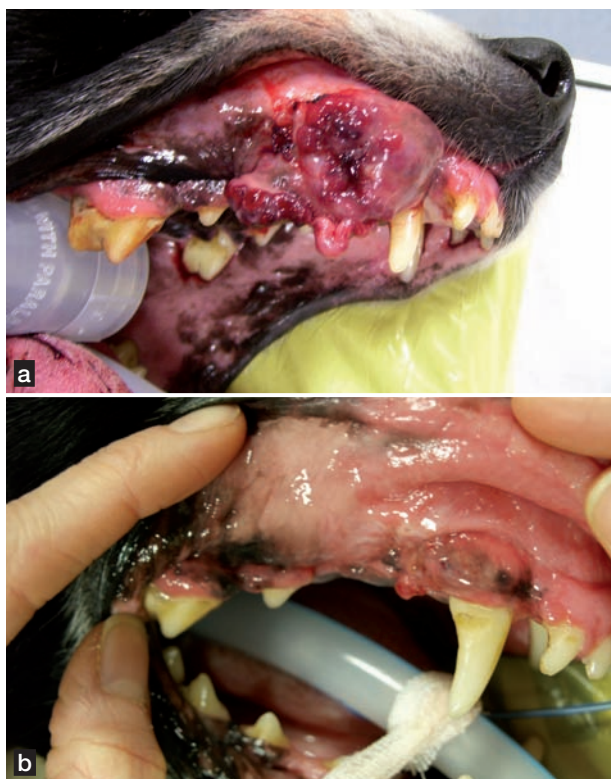


Figura 3. Melanoma oral en un perro antes (**a**) y después (**b**) de completar la radioterapia.

frecuentemente, bien porque la resección de estos tumores no esté indicada o porque los clientes rechacen esta opción, la radioterapia es el único tratamiento, obteniéndose una buena respuesta y supervivencia. En un estudio en perros con tumores intracraneales que recibieron radioterapia, se indicó una supervivencia media de 23,3 meses (14). En general, los tumores hipofisarios son radiosensibles por lo que la radioterapia debe considerarse en el tratamiento; de hecho, se ha descrito una supervivencia media de 1-2 años en perros con estos tumores (**Figura 6**). En gatos con tumores hipofisarios se ha observado con la radioterapia una

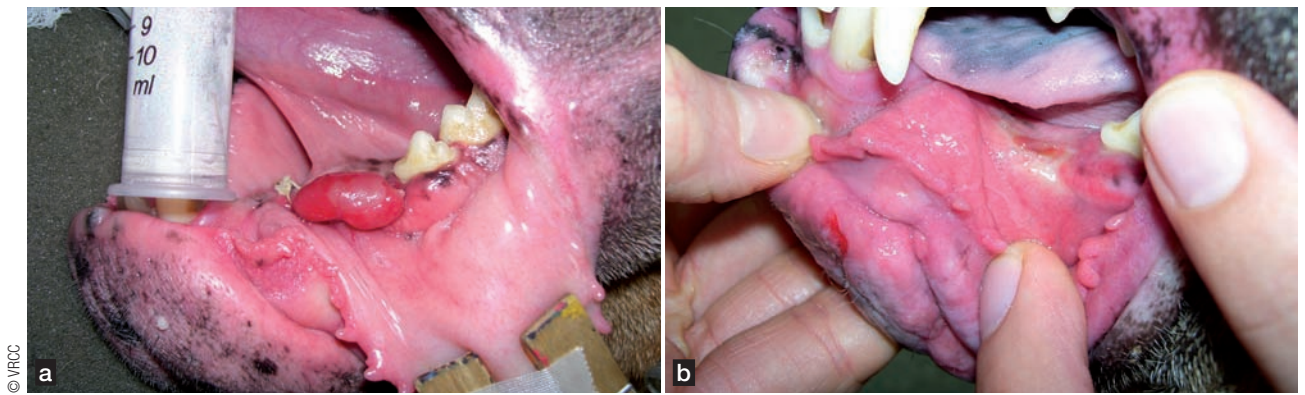


Figura 4. Linfoma oral epiteliotropo en un perro antes (a) y después (b) de completar la radioterapia.

marcada mejoría clínica de las endocrinopatías asociadas al tumor (diabetes insulino-resistente, acromegalia).

Tumores en las extremidades

La radioterapia puede ser una herramienta muy valiosa para eliminar células neoplásicas en localizaciones donde no es factible realizar una resección quirúrgica completa del tumor. Los tumores en los que está indicada la radioterapia adyuvante a la cirugía incompleta son los sarcomas de tejidos blandos y los mastocitomas, en los que se ha demostrado una buena tasa de respuesta y un buen control local del tumor a largo plazo (**Figura 7**). Cuando se realiza la resección quirúrgica de estos tumores, muchas veces no se puede conseguir la escisión completa y no es viable realizar otra cirugía debido a su localización (p. ej., parte distal de las extremidades). Cuando la radioterapia no se considera como opción antes de una cirugía, pero finalmente el paciente se

remite a un centro de referencia para dicho tratamiento, es esencial obtener fotografías de buena calidad de la localización del tumor antes de su resección para la correcta planificación de la radioterapia. Conocer los límites previos del tumor puede resultar muy útil, puesto que la cicatriz quirúrgica puede no coincidir con el centro de la masa extirpada, lo cual no garantiza la posición correcta para la irradiación. Cuando la radioterapia se planifica desde un principio (p.ej., como terapia adyuvante a la citorreducción quirúrgica), siempre que sea posible, el oncólogo debe realizar una valoración del paciente antes de la cirugía para ayudar a planificar el tratamiento óptimo. Cabe recordar que uno de los principios de la planificación de la radioterapia es preservar la piel (es decir, cuando se irradia toda la circunferencia de la extremidad aumenta el riesgo de complicaciones posteriores), especialmente, cuando el tumor se localiza en la parte distal de la extremidad. Por este motivo, la valoración del

Figura 5. Imágenes de TC en un perro con carcinoma nasal antes (a) y 3 meses después (b) de la radioterapia.

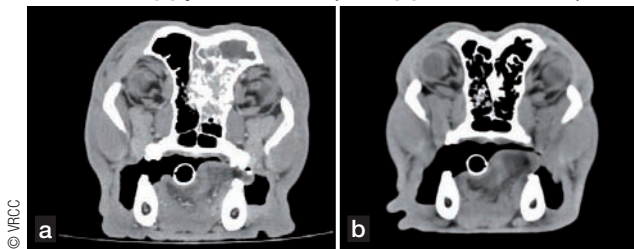


Figura 6. Imágenes de TC en un perro con un tumor hipofisario antes (a) y 13 meses después (b) de completar la radioterapia.

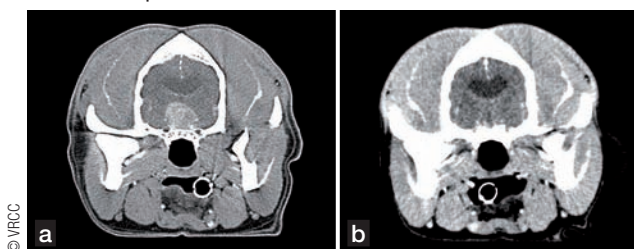


Figura 7. Perro con hiperpigmentación y alopecia en el campo de radiación de un mastocitoma tras una exéresis incompleta.



tumor *in situ* contribuye a delimitar mejor el campo de radiación sin dejar células neoplásicas sin irradiar; obviamente, si las células neoplásicas quedan fuera del objetivo del campo de radiación el riesgo de recidiva del tumor es mayor, y esto decepcionará tanto al propietario como al veterinario.

Se debe prestar especial atención a los sarcomas asociados al punto de inyección; estos tumores representan un reto importante con respecto al control local debido a su naturaleza infiltrativa y a la elevada tasa de recidiva cuando la cirugía o la radioterapia se utilizan como único tratamiento. En muchas ocasiones, la mejor manera de controlar estos tumores es mediante la combinación de ambas modalidades, habiéndose descrito una supervivencia de 600-1300 días (15,16).

Tumores óseos

La radiación se puede utilizar como posible tratamiento paliativo en caso de osteosarcoma apendicular cuando la amputación no está indicada o el propietario no quiere realizarla. El principal objetivo consiste en aliviar el dolor (observándose en hasta el 92% de los casos) y mejorar la calidad de vida. Se han descrito supervivencias comprendidas entre los 3-6 meses (17-19).

La radioterapia se debe considerar en pacientes con tumores en la cavidad torácica y abdominal cuando la resección quirúrgica no es posible. Los carcinomas tiroideos y los timomas responden a la radioterapia, y cuando esta es el único tratamiento la supervivencia puede superar el año (20).

La radioterapia también puede ser una opción en tumores del tracto urinario, adenocarcinomas de sacos anales con metástasis regional y linfomas mediastínicos; no obstante, se debe seleccionar adecuadamente cada caso.

Conclusiones

La radioterapia es un tratamiento muy valioso en oncología veterinaria, pero siempre que se considere esta opción, se debe valorar cuidadosamente cada caso. Se debe evaluar el estado general del paciente y la capacidad de tolerar varias veces la anestesia general. El diagnóstico histopatológico así como la determinación del grado histológico de malignidad y estadio clínico del tumor son también esenciales para poder determinar si la radioterapia es adecuada o no y qué protocolo debe utilizarse (definitivo vs. hipofraccionado). La radioterapia puede mejorar significativamente la calidad de vida y la supervivencia de muchos pacientes con cáncer, siendo esencial comprender los principios de la misma, así como sus indicaciones para seleccionar adecuadamente cada caso y utilizar una estrategia de tratamiento multimodal.

Aunque en este artículo se presentan los principios básicos de la radioterapia y los tipos de tumores que se pueden tratar, queda fuera de su alcance discutir todas las posibles situaciones en las que la radioterapia pueda estar indicada; por tanto, siempre que se considere remitir un paciente es esencial y conveniente contactar con el centro de referencia para que proporcione las recomendaciones específicas.

Bibliografía

1. North S, Banks T. Principles of radiation oncology. In: *Introduction to Small Animal Oncology*. Philadelphia, Saunders Elsevier 2009;45-47.
2. Withrow SJ, Vail DM. Radiation therapy. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (5th ed). Philadelphia, Saunders Elsevier 2012; 184-186.
3. www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/radiation/radiationtherapyprinciples/radiation-therapy-principles-goals-of-radiation-therapy. Accessed 12th July 2016.
4. Gordan IK, Kent MS. Veterinary radiation oncology: technology, imaging, intervention and future applications. *Cancer Ther* 2008;6:167-176.
5. North S, Banks T. Principles of radiation oncology. In: *Introduction to Small Animal Oncology*. Philadelphia, Saunders Elsevier 2009;47.
6. Withers HR. The four R's of radiotherapy. In: Lett J, Adler H, eds: *Advances in Radiation Biology*. New York, Academic Press 1975;241-271.
7. Anderson CR, McNeil EA, Gillette EL, et al. Late complications of pelvic irradiation in 16 dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2002;43:187-192.
8. Withrow SJ and Vail DM. Radiation therapy. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (5th ed). Philadelphia, Saunders Elsevier 2012;182.
9. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(1):83-88.
10. Henry CJ, Brewer WG Jr, Tyler JW, et al. Survival in dogs with nasal adenocarcinoma: 64 cases (1981-1995). *J Vet Intern Med* 1998;12:436-439.
11. Holmberg DL, Fries C, Cockshutt J, et al. Ventral rhinotomy in the dog and cat. *Vet Surg* 1989;18:446-449.
12. Hunley DW, Mauldin GN, Shiomitsu K, et al. Clinical outcome in dogs with nasal tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. *Can Vet J* 2010;51:293-300.
13. Lawrence JA, Forrest LJ, Turek MM, et al. Proof of principle of ocular sparing in dogs with sinonasal tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. *Vet Radiol Ultrasound* 2010;51:561-570.
14. Bley CR, Sumova A, Roos M, et al. Irradiation of brain tumors in dogs with neurologic disease. *J Vet Intern Med* 2005;19:849-854.
15. Cohen M, Wright JC, Brawner WR, et al. Use of surgery and electron beam irradiation, with or without chemotherapy, for treatment of vaccine-associated sarcomas in cats: 78 cases (1996-2000). *J Am Vet Med Assoc* 2001;219:1582-1589.
16. Cronin K, Page RL, Spodnick G, et al. Radiation therapy and surgery for fibrosarcoma in 33 cats. *Vet Radiol Ultrasound* 1998;39:51-56.
17. Knapp-Hoch HM, Fidel JL, Sellon RK, et al. An expedited palliative radiation protocol for lytic or proliferative lesions of appendicular bone in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2009;45:24-32.
18. McEntee MC, Page RL, Novotney CA, et al. Palliative radiotherapy for canine appendicular osteosarcoma. *Vet Radiol Ultrasound* 1993;34:367-370.
19. Green EM, Adams WM, Forrest LJ. Four fraction palliative radiotherapy for osteosarcoma in 24 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002;38:445-451.
20. Theon AP, Marks SL, Feldman ES, et al. Prognostic factors and patterns of treatment failure in dogs with unresectable differentiated thyroid carcinomas treated with megavoltage irradiation. *J Am Vet Med Assoc* 2000;216:1775-1779.

BREVE RESUMEN SOBRE...

Aceleradores lineales



■ **Lauren Askin, DVM, Dipl. ACVR (Radiología oncológica)**

Hospital Veterinario VCA West Los Angeles Animal Hospital, Los Angeles, EE. UU.

La Dra. Askin es veterinaria diplomada en Radiología oncológica y actualmente trabaja en el Hospital Veterinario VCA West Los Angeles Animal Hospital. Se licenció en el 2009 por la Universidad de Georgia y en el 2012 finalizó una residencia en Radiología oncológica en la Universidad Estatal de Carolina del Norte.



© West Los Angeles VCA

Figura 1. Acelerador lineal Varian 2100 EX utilizado para administrar radioterapia en medicina veterinaria.

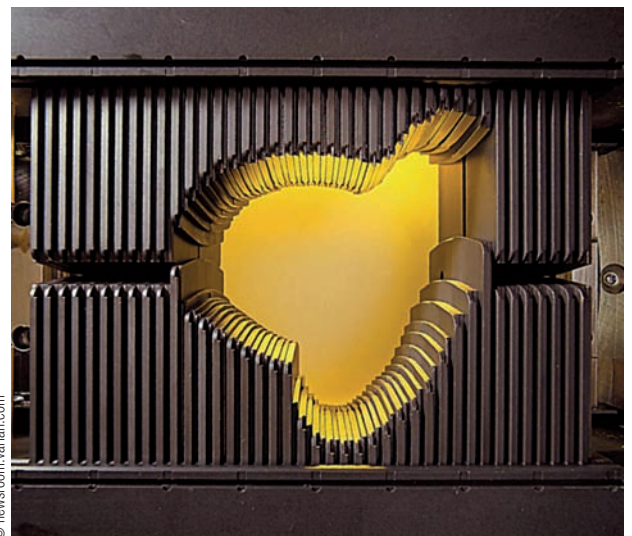
■ ¿Qué es un acelerador lineal de partículas?

El acelerador lineal de partículas (LINAC) es el dispositivo que se utiliza con más frecuencia para el tratamiento del cáncer con radiación de haz externo. Actualmente, el LINAC representa la principal unidad operativa utilizada en medicina veterinaria para el tratamiento con megavoltaje (**Figura 1**), puesto que se pueden irradiar todas las partes del cuerpo. La radiación de megavoltaje posee una excelente capacidad para atravesar tejidos, permitiendo utilizar la radioterapia tanto para tumores superficiales como profundos.

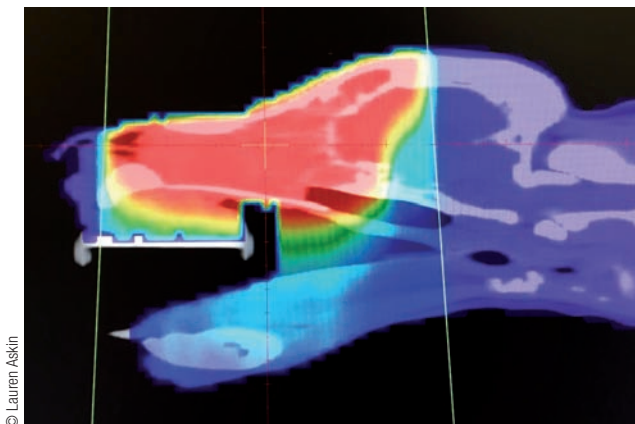
■ ¿Cómo funciona un LINAC?

El LINAC utiliza ondas electromagnéticas de alta frecuencia para acelerar electrones que chocan contra un blanco de metal pesado para producir rayos X de alta energía en el rango de megavoltaje. Estos rayos X de alta energía son moldeados para adoptar la forma de los bordes del

Figura 2. Colimador multilaminar de 120 hojas diseñado para moldear el campo de radiación y limitar la dosis recibida por los tejidos adyacentes sanos.



© newsroom.varian.com



© Lauren Askin

Figura 3. Planificación de la radioterapia para el tratamiento de un tumor nasal utilizando un sistema de colores. Las áreas en rojo representan la región que recibirá dosis altas de radiación mientras que las áreas azules recibirán dosis bajas.

tumor a medida que salen del LINAC. Para conseguir que el haz de rayos-X tenga la forma deseada se pueden utilizar bloques y/o moldes o colimadores multiláminas (MLC) controlados por un ordenador (1). Actualmente, muchos LINAC tienen un MLC incorporado en la cabeza del equipo, lo cual ha contribuido en gran medida a los avances en la administración de radiación a los pacientes con cáncer. El MLC está compuesto por láminas individuales de ~0,5-1,0 cm de grosor (**Figura 2**); cada lámina se puede mover individualmente según sea necesario, permitiendo una excelente conformación del haz de radiación del LINAC para que el tratamiento esté adaptado a la forma del tumor. Esto permite disminuir la dosis de radiación que reciben los tejidos sanos que rodean al tumor y limita los efectos adversos.

También, en los tratamientos con LINAC es frecuente utilizar sistemas de planificación computarizados (**Figura 3**). Estos sistemas utilizan las imágenes de tomografía computarizada (TC) para que el haz generado tenga una forma y distribución que permita maximizar la dosis recibida por el tumor y, por tanto, mejorar el control local del mismo (2).

■ ¿Cuáles son las indicaciones para el tratamiento con un LINAC?

La radioterapia con LINAC está indicada para el control local de un tumor sólido que no se puede extirpar quirúrgicamente puesto que comprometería excesivamente la funcionalidad del paciente. Muchas veces, la combinación



© West Los Angeles VCA

Figura 4. (a y b) Colocación del paciente mostrando el material de inmovilización utilizado para irradiar un tumor nasal. La utilización de un bloque de mordida y de una máscara termoplástica ayuda a que la cabeza permanezca en su sitio y garantiza que el paciente se pueda colocar en la misma posición cada día que reciba el tratamiento.

del tratamiento quirúrgico con la radioterapia permite realizar una cirugía más conservadora, obteniendo unos resultados similares o mejores en cuanto al control local del tumor y/o funcionalidad del tejido en comparación a la cirugía o radioterapia como único tratamiento. La radioterapia también se puede utilizar como tratamiento único cuando la cirugía no es una opción viable. La radioterapia presenta un amplio rango de aplicaciones; por ejemplo en muchos tumores orales y nasales (**Figura 4**), craneales, óseos, tiroideos, mastocitomas y sarcomas de tejidos blandos. El tratamiento de estos tumores puede seguir un protocolo con intención curativa o paliativa (cuando el principal objetivo es mejorar la calidad de vida del paciente) según sea necesario (2).

Bibliografía

1. Leaver D. Treatment delivery equipment. In: Washington C, Leaver D, eds. *Principles and Practice of Radiation Therapy*. St. Louis: Mosby Elsevier, 2010;133-179.
2. LaRue SM and Gordon I. Radiation therapy. In: Withrow SJ, Vail DM, Page RL, eds. *Small Animal Clinical Oncology*. St Louis: Elsevier Saunders, 2013;180-197.

Manejo nutricional del paciente con cáncer



■ Cailin Heinze, MS, VMD, Dipl. ACVN

Facultad de Medicina Veterinaria de Cummings, Universidad de Tufts, Massachusetts, EE. UU.

La Dra. Heinze es licenciada en Veterinaria por la Universidad de Pensilvania. Tras terminar la carrera trabajó durante tres años en una clínica privada de pequeños animales en la Costa Este de Estados Unidos. Posteriormente, se trasladó a la Universidad de California, en Davis, donde completó una residencia en Nutrición y obtuvo el grado de Máster en Biología de la Nutrición. Actualmente trabaja en la Facultad de Medicina Veterinaria de Cummings de la Universidad de Tufts, dedicándose a la docencia, la clínica y la investigación. Sus principales áreas de interés incluyen la enfermedad renal, los lípidos y la nutrición del paciente oncológico.

■ Introducción

Muchas personas creen que la nutrición desempeña un papel en la prevención, desarrollo y tratamiento del cáncer. Mientras que el consumo de carnes rojas y procesadas se ha asociado con el desarrollo de cáncer, se ha indicado que el brócoli, el té verde y las bayas ayudan a prevenir el cáncer. Se han promocionado muchos alimentos y estrategias nutricionales como si fueran fundamentales para el tratamiento del cáncer, tanto de las personas como de los animales. Existen cientos de suplementos dietéticos que se venden bajo las promesas o sugerencias (infundadas) de tener efectos antineoplásicos. No es de sorprender que muchos propietarios de mascotas en

tratamiento oncológico muestren interés por conocer los beneficios potenciales de las modificaciones dietéticas. Mientras que algunos propietarios culpan a la dieta como responsable del desarrollo de un tumor, otros prefieren la comida casera para su mascota y así sentirse activamente útiles cuidando su mascota. En general, muchos propietarios optan por modificar o suplementar la alimentación de su mascota con la esperanza de que estos cambios ayuden a mejorar la esperanza de vida o incluso curen a su mascota.

A pesar de la gran cantidad de información disponible para el gran público (libros, revistas e internet) que promueve el uso de diversos nutrientes, alimentos y suplementos para el tratamiento del cáncer en personas y animales, la realidad es que hay muy pocas evidencias sólidas que avalen la mayoría de las estrategias nutricionales que se suelen recomendar para personas y animales con cáncer. Lamentablemente, existen muy pocos artículos de investigación sobre nutrición y nutrientes específicos en el perro con cáncer y prácticamente no hay ningún estudio en gatos. Esta falta de datos fiables probablemente esté relacionada con la complejidad y heterogeneidad del cáncer, así como con la dificultad de diseñar e implementar ensayos clínicos para investigar las estrategias nutricionales.

Según las evidencias actuales, los objetivos nutricionales más importantes para el perro y el gato con cáncer consisten en garantizar el aporte calórico adecuado para mantener el peso corporal y conservar la masa muscular (**Figura 1**), además de asegurar que se satisfacen las necesidades de todos los nutrientes esenciales. Aunque muchos propietarios quieran cambiar la alimentación de su mascota diagnosticada de cáncer, es importante señalar que es posible no obtener ningún beneficio modificando la dieta. No hay nada malo en absoluto en continuar con el mismo alimento, siempre y cuando el animal consuma la cantidad adecuada para

PUNTOS CLAVE

- Existen pocas evidencias sólidas que respalden la mayoría de las estrategias nutricionales que se suelen recomendar en los animales con cáncer; probablemente, esto esté relacionado con la complejidad y heterogeneidad del cáncer, así como con la dificultad en diseñar e implementar ensayos clínicos para su investigación.
- Según las evidencias actuales, los objetivos nutricionales más importantes para el perro y el gato con cáncer consisten en garantizar el aporte calórico adecuado para mantener el peso corporal y conservar la masa muscular, así como asegurar que se satisfacen las necesidades de todos los nutrientes esenciales.
- Actualmente, sigue sin demostrarse el beneficio de las dietas bajas en carbohidratos en perros y gatos con cáncer, al igual que el de los antioxidantes; no obstante, en estos pacientes se debe considerar la suplementación de ácidos grasos omega-3.

mantener su peso, el alimento esté correctamente elaborado, sea nutricionalmente adecuado y se haya fabricado por una empresa de buena reputación con controles estrictos de calidad.

■ Tipos de dietas

No existe la única dieta ideal para todos los perros o gatos con cáncer, ni existen evidencias que sugieran que una dieta específica comercial o casera sea mejor que otra para el paciente con cáncer. Las dietas comerciales, caseras o la combinación de ambas pueden proporcionar todas las calorías y nutrientes que el paciente necesita, pero cabe resaltar que las dietas caseras requieren una cuidadosa planificación y preparación por parte del propietario para garantizar el correcto equilibrio nutricional. En varios estudios se ha indicado que la gran mayoría de las recetas caseras de fácil acceso (en libros para el público general, libros de veterinaria y páginas de internet) indicadas para perros y gatos tanto sanos, como con cáncer y otras enfermedades graves, no cumplen con las recomendaciones nutricionales establecidas (1-3). Además, incluso con la mejor receta casera, desde el punto de vista nutricional, hay que contar con la importancia de la preparación de la misma, ya que los propietarios (un 86% según un estudio) modifican o sustituyen ingredientes frecuentemente, alterando así considerablemente el perfil de la dieta (4). Lo ideal es que los propietarios interesados en elaborar una dieta casera consulten con un veterinario nutricionista acreditado* para garantizar que la dieta es nutricionalmente apropiada y óptima para las necesidades de su mascota en particular.

En muchas publicaciones de divulgación popular y en algunas de divulgación veterinaria se recomienda la alimentación con alimentos crudos, ya sea comercial o casera, para las mascotas con cáncer. Este tipo de alimentación se fundamenta en proporcionar una dieta adecuada a la evolución del perro y del gato, sugiriéndose además que proporciona el mejor soporte nutricional para la mascota con cáncer. El principal problema de este enfoque es la elevada prevalencia de contaminación bacteriana en alimentos crudos, tanto caseros como comerciales (5). Mientras que los perros y gatos sanos son un poco más resistentes que las personas a enfermedades graves originadas por patógenos transmitidos por los alimentos, los perros y gatos con cáncer presentan alteraciones en su sistema inmune debidas a la propia enfermedad (aparte de los efectos de los fármacos inmunosupresores utilizados en el tratamiento), por lo que corren un verdadero riesgo de padecer infecciones graves. La mayoría de los defensores de la alimentación cruda restan importancia a este riesgo, sugiriendo que en los alimentos comerciales cocinados el riesgo es similar, pero la realidad es que, durante el 2015, en Estados Unidos



© Craig Datz

Figura 1. Es importante controlar el peso, la condición corporal y la condición muscular del animal para garantizar que sus necesidades nutricionales estén cubiertas.

se tuvieron que retirar del mercado varios alimentos y premios crudos debido a la contaminación bacteriana. En un estudio a gran escala con 196 muestras analizadas de alimento crudo para mascotas, se detectó *Salmonella* en 15 de ellas y *Listeria* en 32 (6). En las dietas caseras crudas la situación no mejora, ya que la carne que se vende para consumo humano también se retira del mercado con cierta regularidad por contaminación bacteriana, sugiriéndose que la mayoría de la carne de pollo, pavo y cerdo que se compra en supermercados está contaminada con bacterias potencialmente patógenas (7). Los propietarios deben estar claramente informados de los riesgos asociados a la alimentación con alimentos crudos (por la salud tanto de sus mascotas como de su familia) y se les debe recomendar firmemente que proporcionen alimentos comerciales cocinados adecuadamente o alimentación casera en la que se cocinen todos los alimentos de origen animal hasta alcanzar una temperatura interna adecuada.

■ Mantenimiento de la condición corporal

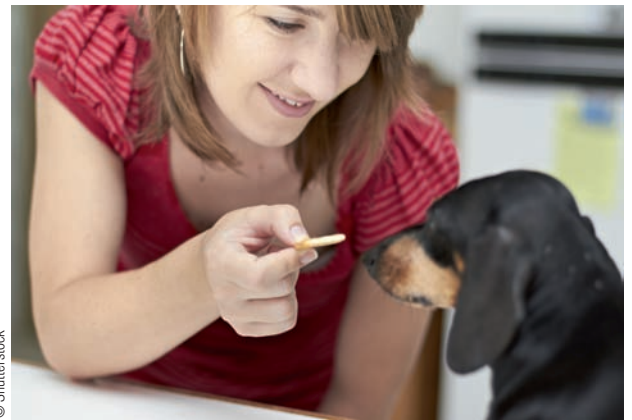
El mantenimiento de una condición corporal ideal durante el tratamiento oncológico puede contribuir de forma importante a mejorar el pronóstico. Aunque algunos autores indican que los animales con cáncer tienen unas necesidades energéticas más elevadas que los animales sanos, esto no se ha demostrado de manera consistente; en varios estudios realizados en perros con diferentes tipos de cáncer se ha indicado que las necesidades energéticas pueden ser inferiores, similares o superiores a las de los perros sanos (8,9,10). Por tanto, el mejor enfoque consiste en ajustar el aporte calórico de manera individual a cada paciente con el objetivo de mantener una condición corporal adecuada.

*ver www.acvn.org o www.esvcn.eu/college

Mientras que en las personas se ha asociado la obesidad con el desarrollo de algunos tipos de cáncer y con un peor pronóstico, en el perro y el gato existen actualmente pocos datos al respecto y todavía no se ha determinado claramente si el sobrepeso implica un peor pronóstico en las neoplasias más frecuentes. El sobrepeso en las mascotas (puntuación de la condición corporal > 7/9) conlleva una peor calidad de vida, reducción de la movilidad o agravamiento de comorbilidades (p.ej., hiperlipidemia, displasia de cadera). Por tanto, puede resultar beneficioso instaurar un programa de pérdida de peso, aunque el objetivo más que conseguir el peso ideal es lograr una ligera disminución de la masa grasa (pérdida del 10-15%) sin que se acompañe de pérdida de la masa muscular. Según la experiencia de la autora, muchos perros presentan un considerable aumento de peso durante el tratamiento oncológico, probablemente debido a la administración de fármacos como la prednisona, a la menor actividad física y al mayor aporte de premios por parte del propietario, puesto que intenta "aliviar" su propia tristeza por la enfermedad o por el tratamiento de su mascota (**Figura 2**). Es poco probable que este aumento de peso sea beneficioso para el perro y, además, se pueden desencadenar otros problemas.

Cuando el perro o el gato presenta un peso inferior al ideal, es importante diferenciar si se trata de pérdida de masa muscular debido a la enfermedad (caquexia tumoral), la cual no es fácilmente recuperable, o bien es pérdida de tejido graso y, por tanto, aumentando el aporte calórico diario se consigue un rápido aumento de peso. La caquexia, y en general un peso inferior al ideal, es bastante frecuente en personas con cáncer en estadios clínicos avanzados, sin embargo, esta situación en el perro es mucho menos frecuente. En un estudio retrospectivo reciente se encontró que solo el 6% de los perros diagnosticados con linfoma presentaron bajo peso corporal; aunque en este estudio no se pudo valorar la pérdida muscular (11). Además, se asoció el bajo peso corporal con una menor esperanza de vida en comparación con los perros con un peso corporal normal o con sobrepeso.

En el gato con cáncer la pérdida de peso y de masa muscular es mucho más frecuente que en el perro, y esta pérdida se ha asociado con un peor pronóstico (12). En el gato de edad avanzada es frecuente la pérdida generalizada de músculo asociada al envejecimiento (sarcopenia), por lo que a veces puede resultar complicado diferenciar entre pérdida muscular "normal" y caquexia tumoral (**Figura 3**). En el perro o gato con bajo peso y pérdida de masa muscular es muy importante valorar, tan pronto como sea posible y preferiblemente cuando la pérdida es todavía leve, el tipo de alimentación que reciben y el aporte calórico. Las dietas altas en proteínas y en calorías pueden ayudar a limitar la pérdida de peso, siempre que el animal presente buen apetito y no



© Shutterstock

Figura 2. Muchos perros aumentan considerablemente de peso durante el tratamiento oncológico; los propietarios pueden dar más premios debido a la aflicción que sienten por el diagnóstico o tratamiento de su mascota con cáncer.

existan contraindicaciones para ese tipo de dietas. Sin embargo, en el paciente con apetito disminuido es probable que estas dietas no sean de mucha ayuda.

A veces, la pérdida de peso durante el tratamiento no está relacionada con el apetito ni con la enfermedad en sí. Un claro ejemplo es el del paciente que recibe radioterapia y se tiene que anestesiar diariamente. Estos animales se encuentran en ayunas durante gran parte del día; antes, durante y en la recuperación de la anestesia, no disponiendo del suficiente tiempo para ingerir la cantidad adecuada de calorías (**Figura 4**). Además, también es posible que tengan que permanecer hospitalizados durante el tratamiento, lo cual puede aumentar su nivel de ansiedad. En estos pacientes es muy importante asegurarse de que el ayuno no se prolongue más de lo necesario y proporcionarles el tiempo suficiente para comer, así como un entorno que favorezca el consumo de alimento (**Figura 5**). Por este motivo, puede ser necesario retirar el comedero durante la noche previa a la anestesia, en lugar de la tarde del día anterior, y ofrecer alimento tan pronto como el animal se haya recuperado y pueda comer con seguridad. Las dietas altas en calorías (4.000-5.000 kcal/kg materia seca) pueden resultar útiles puesto que es posible cubrir las necesidades energéticas con menor cantidad de alimento. La cantidad de alimento se debe ajustar para mantener el peso corporal.

■ Consideraciones sobre nutrientes específicos para el paciente con cáncer

Merece la pena realizar una valoración sobre algunas de las afirmaciones más frecuentes con respecto a los nutrientes específicos para el perro y el gato con cáncer. A continuación, se describen los factores que deben tenerse en cuenta para cada uno de ellos.

Hidratos de carbono

Una de las recomendaciones más frecuentes, tanto en internet



© Caitlin Heinze

Figura 3. En el gato de edad avanzada es frecuente la pérdida generalizada de músculo asociada al envejecimiento, por lo que a veces puede resultar complicado diferenciar la pérdida muscular asociada a la edad de la caquexia tumoral.

como en la comunidad veterinaria, es que el paciente con cáncer debe recibir un alimento con el menor aporte posible de carbohidratos, puesto que estos nutrientes “alimentan” al cáncer. Desde hace más de 50 años se sabe que las células tumorales obtienen principalmente la energía a través de la fermentación anaerobia de glucosa a lactato (a diferencia de la mayoría de las células normales que la obtienen mediante respiración aerobia (13)), y se ha observado que los perros con linfoma presentan una mayor concentración de insulina y lactato que los perros sanos (14). Teniendo en cuenta esto, se ha sugerido que las dietas bajas en carbohidratos pueden ser beneficiosas para el perro y el gato con cáncer. Sin embargo, esta hipótesis no se ha confirmado todavía con ningún estudio *in vivo*. En el único estudio publicado relacionado con este tema, se comparó, en perros con linfoma, una dieta alta en carbohidratos (55% de las calorías) con una dieta baja en carbohidratos (7,5% de las calorías), no observándose ningún beneficio de la dieta baja en carbohidratos en cuanto al periodo de remisión (no se evaluó la supervivencia ni se realizaron estadísticas) o a las necesidades energéticas (15). La autora desconoce si existen otros estudios publicados en perros o gatos. Es necesaria una mayor investigación con estudios bien diseñados con un grupo control para conocer mejor la función de los carbohidratos del alimento en el manejo del perro y el gato con cáncer. A pesar de la actual falta de evidencia que apoye el beneficio de las dietas bajas en carbohidratos, estas dietas se siguen recomendando con gran aceptación por parte de propietarios y veterinarios.

Afortunadamente, parece que las dietas bajas en carbohidratos (considerándolas aquí < 20% de carbohidratos) son poco nocivas para los animales. Siempre que el propietario quiera utilizar una alimentación baja en carbohidratos, se le debe proporcionar asesoramiento para elegir una dieta de una marca reconocida que sea completa y equilibrada. Muchos de los alimentos enlatados con alto contenido en carne y bajos

en carbohidratos (“95% carne” o “100% carne”) no tienen una fórmula completa a diferencia de la mayoría de los alimentos comerciales, por lo que se pueden producir deficiencias nutricionales si se administran como único alimento. Es esencial validar la información de la etiqueta para asegurarse de que los beneficios anunciados se han comprobado o para verificar si la fórmula del alimento sigue las recomendaciones nutricionales de los organismos internacionales. También se pueden utilizar dietas caseras bajas en carbohidratos, pero se deben suplementar y equilibrar adecuadamente.

En general, las dietas bajas en carbohidratos (que no se deben confundir con los alimentos “sin cereales”, puesto que algunos tienen un contenido bastante elevado de carbohidratos simples) son bastante altas en grasas y calorías, y si la ingesta calórica no se controla estrictamente pueden dar lugar a un aumento de peso. Con estas dietas algunos animales más sensibles pueden desarrollar pancreatitis (perros) o trastornos gastrointestinales, siendo recomendable que la transición hacia el nuevo alimento se realice de manera progresiva. Las dietas bajas en carbohidratos suelen estar contraindicadas en animales con enfermedad renal, disfunción hepática grave (con signos clínicos o sospecha de encefalopatía hepática), hiperlipidemia y urolitiasis de urato o cistina.

Resumiendo, cuando el paciente tolera una dieta baja en carbohidratos hay que tener en cuenta que aunque no existen

Figura 4. Algunos animales reciben diariamente radioterapia siendo necesario anestesiarnos en cada sesión. Estos animales pueden pasar gran parte del día en ayunas antes, durante y después de la anestesia, por lo que pueden no disponer del tiempo suficiente para ingerir la cantidad adecuada de calorías.



© VRCC



Figura 5. Mientras el paciente se encuentre hospitalizado es muy importante controlar la ingesta de alimento.

evidencias que sugieran que dicha dieta pueda ser perjudicial, actualmente, tampoco se ha demostrado el beneficio clínico de cambiar la dieta habitual del paciente con cáncer por una dieta baja en carbohidratos.

Proteínas/aminoácidos

En muchas publicaciones se recomienda la utilización de dietas altas en proteínas para el animal con cáncer. Generalmente, estas dietas son bastante palatables, su formulación permite mantener un bajo nivel de carbohidratos y, en teoría, pueden presentar ciertos beneficios frente a la caquexia tumoral. Por otro lado, muchos aminoácidos desempeñan a nivel individual otras funciones además de formar parte de las proteínas. Por ejemplo, un área muy interesante en la que se está investigando es el papel de la leucina en el metabolismo del cáncer. La leucina es un aminoácido de cadena ramificada que tiene una función reguladora en la síntesis de proteínas, puesto que activa a la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), la cual estimula la síntesis proteica en el músculo. Se ha sugerido que la leucina puede contribuir a mantener la masa muscular en modelos experimentales de roedores de edad avanzada (16), con lo cual, podría prevenir también la caquexia. Sin embargo, se han realizado más estudios ante la sospecha de que la ruta de la mTOR desempeñe un papel en la carcinogénesis, estimulando la proliferación celular y la supervivencia celular, aparte de la síntesis proteica (**Figura 6**). Se piensa que los componentes que activan a la mTOR contribuyen a la carcinogénesis y esta línea de investigación se está utilizando para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas y agentes antitumorales. En teoría, el aporte elevado de leucina podría contribuir a la carcinogénesis y de hecho, se ha demostrado un aumento del crecimiento tumoral en roedores que recibían suplementos de leucina y presentaban tumores pancreáticos (17).

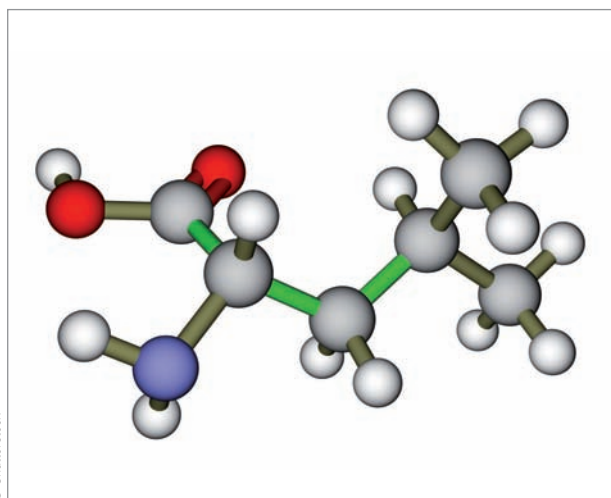


Figura 6. La leucina puede ayudar a mantener la masa muscular, pero también podría activar una vía involucrada en la carcinogénesis.

Otro aminoácido sobre el que se ha debatido mucho es la arginina, puesto que se ha demostrado (mediante su conversión a ácido nítrico) que a nivel molecular posee tanto propiedades proneoplásicas como antineoplásicas. Los datos de los estudios *in vivo* realizados en personas y animales con cáncer no son concluyentes; en un estudio (18) en perros con linfoma, supuestamente en estadio clínico III, pero no IV, se observó que el grupo que recibió una dieta suplementada en arginina y ácidos grasos omega-3 presentó un mayor tiempo libre de enfermedad y una mayor supervivencia que el grupo que recibió una dieta similar, pero sin dicha suplementación. Sin embargo, se han criticado muchos aspectos de este estudio, incluyendo el análisis *post-hoc* del subgrupo y el método inicial para determinar el estadio clínico, además de no poder diferenciar los efectos debidos a la arginina de los de los ácidos grasos omega-3.

Resumiendo, se necesitan más datos para poder recomendar la cantidad óptima de proteínas en la dieta, así como la composición de aminoácidos, en animales y personas con cáncer. Hasta entonces, lo más importante ante todo es asegurar la ingesta adecuada de proteínas para satisfacer las necesidades nutricionales del animal y, en segundo lugar, realizar las adaptaciones necesarias para responder a otros objetivos nutricionales determinados por el veterinario y el propietario.

Grasas

La mayoría de los estudios sobre el efecto de las grasas en pacientes con cáncer se centran en el papel de los ácidos grasos omega-3. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 han demostrado tener efectos antiinflamatorios en numerosas especies, incluida la especie canina. En roedores, se ha observado que ayudan a limitar la pérdida de masa muscular

asociada con la caquexia tumoral. Además, cada vez se están realizando más investigaciones sobre su posible efecto anti-neoplásico, y los propietarios pueden mostrar interés por la suplementación de varios tipos de ácidos grasos omega-3 cuando se diagnostica cáncer a su mascota.

Existen dos fuentes principales de ácidos grasos omega-3: de origen terrestre (plantas) y de origen marino (algas y pescados). Las semillas de lino representan una excelente fuente del ácido alfa-linolénico (ALA) que es un ácido graso de la familia omega-3. Los conocidos ácidos grasos de cadena larga, ácido docosahexaenoico (DHA) y eicosapentaenoico (EPA), solo se encuentran en las algas marinas y en pescados marinos de aguas frías que se alimentan de algas. Aunque en teoría el ALA puede convertirse mediante la acción de ciertas enzimas en EPA y DHA, un porcentaje considerable del ALA procedente del alimento se oxida para producir energía (19), y en los mamíferos la tasa de conversión suele ser deficiente. Se piensa que en el gato la conversión de ALA a EPA es clínicamente irrelevante.

En cuanto a los beneficios del ALA en el paciente con cáncer, la bibliografía es controvertida, a pesar de la gran aceptación de este ácido en internet. En los estudios realizados en personas con cáncer de mama y de próstata (en su mayoría estudios de correlación), se han sugerido tanto asociaciones positivas como negativas entre la ingesta de ALA, su concentración tisular y el cáncer. En personas y animales, son más impactantes las evidencias sobre los posibles efectos beneficiosos del EPA, y particularmente del DHA, aunque no lo suficiente como para incluir su suplementación entre los cuidados rutinarios de las personas con cáncer. Actualmente, se están realizando muchos estudios para identificar con mayor exactitud los efectos antineoplásicos potenciales de los ácidos grasos omega-3 en personas y animales, así como para determinar las dosis apropiadas para optimizar estos efectos *in vivo*.

Solo se ha realizado un estudio sobre el efecto de una dieta alta en EPA y DHA en perros con cáncer (18). En este estudio, no se observó ninguna mejoría en el tiempo libre de enfermedad o supervivencia total, aunque el aumento en las concentraciones séricas de DHA se asoció con un mayor tiempo de supervivencia en los perros en estadio III.

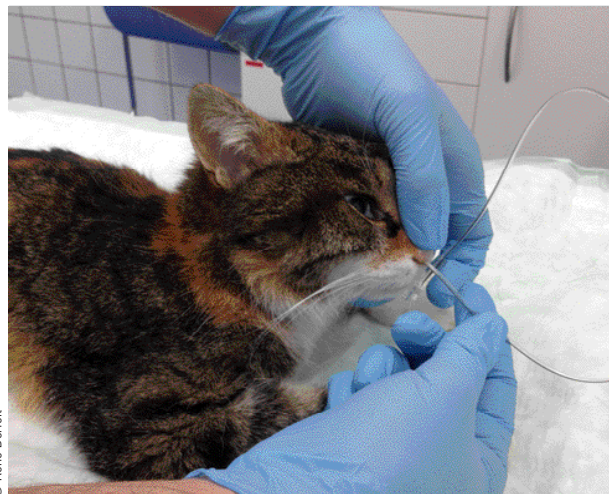
Pese a la falta de evidencias que respalden el efecto beneficioso de la suplementación con EPA y DHA en animales con cáncer y de la determinación de la dosis apropiada, en toda la bibliografía humana y veterinaria se sugiere un efecto beneficioso, por lo que es muy recomendable la administración de una dieta de alto contenido en EPA y DHA o bien,

suplementar con estos ácidos una dieta de bajo contenido en ácidos grasos omega-3. Aunque todavía no se ha determinado la dosis adecuada, la autora utiliza una dosis inicial diaria de ~300 mg de EPA y DHA (1 cápsula de aceite de pescado de concentración media para personas) por cada 4,5 kg de peso corporal. Actualmente, existe una mínima evidencia que respalda el beneficio de la suplementación de aceite de lino (ALA) como fuente de ácidos grasos omega-3 en perros con cáncer, aunque en gatos no se debe utilizar dicha fuente. Los veterinarios deben tener en cuenta que existe un límite máximo de seguridad para la suplementación de ácidos grasos omega-3 ya que se pueden producir efectos adversos (20), pero estos límites todavía no están bien definidos.

Antioxidantes

La suplementación con antioxidantes en el paciente con cáncer es controvertida, tanto en animales como en personas. Aunque por un lado existen evidencias de que algunos antioxidantes pueden ayudar a prevenir ciertos cánceres, por otro, también existen evidencias de que algunos antioxidantes aumentan el riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer (p. ej., los betacarotenos y el cáncer de pulmón). Los resultados de los estudios realizados en personas con tumores “activos” tras la administración de suplementos altos en antioxidantes son variables, incluyendo efectos beneficiosos, inapreciables y nocivos. En las personas habitualmente se recomienda evitar cualquier suplementación con antioxidantes durante unos días antes de la quimioterapia o durante la radioterapia. Estas recomendaciones se refieren más a los antioxidantes de los suplementos que a los que se encuentran de manera natural como parte de los alimentos (o alimentos

Figura 7. Las sondas nasoesofágicas son fáciles de colocar en el animal consciente y se pueden administrar dietas líquidas para animales hospitalizados que requieran soporte nutricional a corto plazo.



© Rene D'Arfé

comerciales para mascotas). La autora recomienda evitar la suplementación innecesaria con antioxidantes durante el tratamiento oncológico con quimioterapia o radioterapia.

■ Alimentación por sonda

Cuando los animales ingieren menos calorías de las que necesitan (hiporexia o anorexia) es necesario instaurar un soporte nutricional más agresivo. Dependiendo del paciente, se puede considerar la administración de fármacos orexigénicos (estimulantes del apetito) como la mirtazapina (3,75-30 mg/perro PO cada 24 h, 1,88 mg/gato PO cada 48 h), ciproheptadina (1-2 mg/gato PO cada 12-24 h), o esteroides (aunque esta indicación no está autorizada). Deben tenerse en cuenta las posibles interacciones entre los fármacos así como el hecho de que con los estimulantes del apetito pocas veces se consiguen cubrir las necesidades energéticas de un paciente que anteriormente solo ingería un pequeño porcentaje de sus necesidades diarias. Proporcionar más detalles al respecto queda fuera del alcance de este artículo.

Algunos animales con cáncer (como los que presentan una masa oral) pueden necesitar la alimentación por sonda para mantener el peso corporal. La alimentación por sonda se debe instaurar de forma temprana, en el momento que se anticipe la pérdida de peso o de apetito, o nada más apreciar dicha pérdida, puesto que será más fácil revertir la situación en lugar de intentar desesperadamente que un animal muy delgado o caquéctico ingiera alimento. Las sondas nasoesofágicas requieren la administración de dietas líquidas y se pueden utilizar para el soporte nutricional a corto plazo del paciente hospitalizado (**Figura 7**). Las sondas esofágicas se

pueden colocar fácilmente en la mayoría de los perros y gatos, con la ventaja de presentar pocas complicaciones graves y poderse retirar fácilmente en caso de problemas o cuando ya no se necesiten. Las sondas gástricas pueden ser muy útiles para el soporte nutricional a largo plazo, pero para su colocación se requiere una anestesia de mayor duración y tienen un mayor riesgo de complicaciones graves, especialmente cuando la sonda se retira inadvertidamente antes de cicatrizar correctamente. Éticamente, la alimentación por sonda está indicada cuando, independientemente del apetito, la calidad de vida es razonable o cuando se espera una utilización temporal de la misma (p. ej., debido a la mucositis oral inducida por la radiación).

■ Resumen

Las evidencias respaldan la alimentación con dietas comerciales o caseras diseñadas para satisfacer las necesidades energéticas y nutricionales de los perros y gatos con cáncer. No existe una “dieta mágica para el cáncer”, aunque se comunique vehementemente lo contrario.

Todavía no se ha demostrado el efecto de las dietas bajas en carbohidratos y se debe considerar la suplementación con EPA y DHA. La suplementación con arginina sigue siendo de dudosa efectividad. La suplementación con antioxidantes es controvertida y hasta que no se determine mejor su efecto es preferible evitar la suplementación exógena cuando se proporciona una dieta bien equilibrada, y especialmente durante la quimioterapia o radioterapia. La alimentación por sonda puede ser necesaria en algunos pacientes para poder mantener un peso y una condición corporal óptimos.

Bibliografía

1. Heinze CR, Gomez FC, Freeman LM. Assessment of commercial diets and recipes for home-prepared diets recommended for dogs with cancer. *J Am Vet Med Assoc* 2012;241:1453-1460.
2. Larsen JA, Parks EM, Heinze CR, et al. Evaluation of recipes for home-prepared diets for dogs and cats with chronic kidney disease. *J Am Vet Med Assoc* 2012;240:532-538.
3. Stockman J, Fascetti AJ, Kass PH, et al. Evaluation of recipes of home-prepared maintenance diets for dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2013;242:1500-1505.
4. Johnson LN, Linder DE, Heinze CR, et al. Evaluation of owner experiences and adherence to home-cooked diet recipes for dogs. *J Small Anim Pract* 2016;57:23-27.
5. Freeman LM, Chandler ML, Hamper BA, et al. Current knowledge about the risks and benefits of raw meat-based diets for dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2013;243:1549-1558.
6. www.fda.gov/AnimalVeterinary/ResourcesforYou/AnimalHealthLiteracy/ucm373757.htm. Accessed May 18th 2016.
7. www.consumerreports.org/cro/magazine/2013/01/what-s-in-that-pork/index.htm. Accessed May 18th 2016.
8. Ogilvie GK, Walters LM, Fettman MJ, et al. Energy expenditure in dogs with lymphoma fed two specialized diets. *Cancer* 1993;71:3146-3152.
9. Ogilvie GK, Walters LM, Salman MD, et al. Resting energy expenditure in dogs with non-hematopoietic malignancies before and after excision of tumors. *Am J Vet Res* 1996;57:1463-1467.
10. Mazzaferro EM, Hackett TB, Stein TP, et al. Metabolic alterations in dogs with osteosarcoma. *Am J Vet Res* 2001;62:1234-1239.
11. Romano FR, Heinze CR, Barber LG, et al. Association between body condition score and cancer prognosis in dogs with lymphoma and osteosarcoma. *J Vet Intern Med* 2016;30:1179-1186.
12. Krick EL, Moore RH, Cohen RB, et al. Prognostic significance of weight changes during treatment of feline lymphoma. *J Feline Med Surg* 2011;13:976-983.
13. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956;123:309-314.
14. Vail DM, Ogilvie GK, Wheeler SL, et al. Alterations in carbohydrate metabolism in canine lymphoma. *J Vet Intern Med* 1990;4:8-11.
15. Ogilvie GK, Walters LM, Fettman MJ, et al. Energy expenditure in dogs with lymphoma fed two specialized diets. *Cancer* 1993;71:3146-3152.
16. Rieu I, Balage M, Sornet C, et al. Increased availability of leucine with leucine-rich whey proteins improves postprandial muscle protein synthesis in aging rats. *Nutrition* 2007;23:323-331.
17. Liu KA, Lashinger LM, Rasmussen AJ, et al. Leucine supplementation differentially enhances pancreatic cancer growth in lean and overweight mice. *Cancer Metab* 2014;2:6.
18. Ogilvie GK, Fettman MJ, Mallinckrodt CH, et al. Effect of fish oil, arginine, and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma: a double-blind, randomized placebo-controlled study. *Cancer* 2000;88:1916-1928.
19. Cunnane SC, Ryan MA, Nadeau CR, et al. Why is carbon from some polyunsaturates extensively recycled into lipid synthesis? *Lipids* 2003;38:477-484.
20. Lenox CE, Bauer JE. Potential adverse effects of omega-3 fatty acids in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2013;27:217-226.