

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**

**OCURRENCIA SIMULTÁNEA DE MASTOCITOMA GRADO III Y
HEMANGIOSARCOMA EN CANINO**

por

De Armas, Yessica

TESIS DE GRADO presentada como uno de los requisitos para obtener el título de Doctor en Ciencias Veterinarias

Orientación: Medicina Veterinaria e Higiene, Inspección-Control y Tecnología de los Alimentos de origen animal.

MODALIDAD: Caso Clínico

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2024**

PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:



Presidente de mesa:

Dra. Florencia Sollier

Segundo miembro (Tutor):



Dra. Cecilia Menéndez

Tercer miembro:



Dra. Cecilia Abreu

Cuarto miembro
(Co-tutor):



Dra. Alicia Decuadro

Fecha:

9 de mayo de 2024

Autor:



Yessica Dahiana De Armas Ferreira

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Anahir Ferreira y Sergio De Armas quienes siempre me dieron su apoyo incondicional y nunca me permitieron bajar los brazos; me han brindado el soporte material, económico y afectivo para poder concentrarme en los estudios y nunca abandonarlos.

Agradezco muy profundamente al equipo de oncología formado por Cecilia Menéndez, Alicia Decuadro y Valeria Velo, por su apoyo en la realización del presente trabajo.

A Stewie y sus tutores, Daniel y Virginia, quienes siempre dispusieron de su tiempo y brindaron todo lo necesario de su mascota para la elaboración de esta tesis; además de haber hecho todo lo posible en vida por él.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. RESUMEN	6
2. SUMMARY	7
3. INTRODUCCIÓN	8
4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	9
4.1. Mastocitoma	9
4.1.1. Generalidades	9
4.1.2. Etiología	9
4.1.3. Epidemiología.....	10
4.1.4. Capacidad metastásica y comportamiento biológico.....	11
4.1.5. Formas de presentación, signos clínicos y síndrome paraneoplásico	12
4.1.6. Diagnóstico.....	13
4.1.7. Tratamiento	19
4.1.8. Pronóstico	26
4.2. Hemangiosarcoma	27
4.2.1. Generalidades	27
4.2.2. Etiología	27
4.2.3. Epidemiología.....	27
4.2.4. Comportamiento biológico y capacidad metastásica.....	28
4.2.5. Formas de presentación, signos clínicos y síndrome paraneoplásico	29
4.2.6. Diagnóstico.....	30
4.2.7. Tratamiento	34
4.2.8. Pronóstico	37
5. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS	37
5.1. Objetivo general	37
5.2. Objetivos específicos.....	37
6. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO	38
7. DISCUSIÓN	44
8. CONCLUSIONES	49
9. BIBLIOGRAFÍA	50

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Pruebas diagnósticas para el mastocitoma canino.	14
Tabla 2. Clasificación de Patnaik para los mastocitomas cutáneos.....	15
Tabla 3. Sistema de estadificación clínica propuesto por la OMS para Mastocitomas en caninos.....	18
Tabla 4. Protocolo terapéutico para perros con mastocitoma.....	19
Tabla 5. Diferentes protocolos quimioterapéuticos para el mastocitoma.....	21
Tabla 6. Tratamientos con inhibidores de la tirosin quinasa.	24
Tabla 7. Estadificación clínica, sistema TNM de los Hemangiosarcomas.	33
Tabla 8. Protocolos de quimioterapia para el hemangiosarcoma en caninos.	36
Tabla 9. Valores hematológicos del paciente 15 días posteriores al tratamiento quirúrgico.....	42
Tabla 10. Perfil bioquímico del paciente 15 días posteriores al tratamiento quirúrgico.....	43
Tabla 11. Análisis físico de orina y estudio del sedimento del paciente 15 días posteriores al tratamiento.	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Citología e histopatología para los diferentes grados de mastocitoma cutáneo.....	17
Figura 2. Aspecto histológico del hemangiosarcoma canino.	33
Figura 3. “Stewie”, canino macho, cruza, de 9 años de edad.	38
Figura 4. Citología de zona ungueal de miembro posterior derecho, compatible con MCT poco diferenciado.....	39
Figura 5. Recidiva local postquirúrgica en la cuarta falange del miembro posterior derecho.	39
Figura 6. Cicatriz quirúrgica en miembro posterior derecho, luego de amputación de tercera y cuarta falange.	40
Figura 7. Imagen del miembro posterior derecho al mes de la reintervención quirúrgica.....	40
Figura 8. Imagen ultrasonográfica en donde se evidencia lesiones hipoeoicas a nivel del bazo.....	41

1. RESUMEN

El presente trabajo, tiene como objetivo reportar un caso clínico, donde se observa la ocurrencia simultánea de dos tipos de neoplasias diferentes como el mastocitoma cutáneo (MCT) grado III y el hemangiosarcoma (HS) esplénico.

El MCT es una de las neoplasias malignas más frecuente en el perro, que se origina a partir de los mastocitos o células cebadas; tiene una mayor incidencia en caninos entre los 8,5 a 10 años de edad, con signos clínicos locales y generales muchas veces inespecíficos. Por su parte, el HS también es una neoplasia maligna, pero en este caso de origen endotelial, cuyo principal sitio primario de asiento es el bazo. Se observa con mayor incidencia en animales entre los 8 a 13 años de edad, con signos clínicos inespecíficos, que varían según la localización del tumor.

El estudio se llevó a cabo en un canino macho, cruzado, de 9 años de edad que se presentó a consulta en el Hospital de Facultad de Veterinaria (Udelar). Se describen los signos clínicos, estudios colaterales, resultados histopatológicos, que permitieron el diagnóstico definitivo y el tratamiento a instaurar.

Si bien no es frecuente la ocurrencia simultánea de dichas neoplasias en un mismo paciente, debido a las características que presentan ambas en cuanto a su malignidad, pronóstico variable y sintomatología inespecífica; resulta un desafío importante para los veterinarios a la hora de llegar al diagnóstico definitivo, establecer un pronóstico e instaurar un tratamiento adecuado en forma precoz, que ayude a prolongar la supervivencia, y por sobre todas las cosas permita mantener una buena calidad de vida al paciente.

2. SUMMARY

The aim of this study is to report a clinical case, where the simultaneous occurrence of two different types of neoplasms such as mast cell tumor (MCT) grade III and hemangiosarcoma (HS) is observed.

MCT is one of the most common malignant neoplasms in dogs, originating from mast cells; It has a higher incidence in canines between 8.5 and 10 years of age, with local and general clinical signs that are often nonspecific. On the other hand, HS is also a malignant neoplasm, but of endothelial origin, whose main primary site is the spleen. It is observed with a higher incidence in animals between 8 to 13 years of age, with nonspecific clinical signs, which vary according to tumor location.

The study was carried out on a 9-year-old crossbred male canine that presented for consultation at the Veterinary Faculty Hospital (Udelar). The clinical signs, collateral studies, histopathological results that allowed the definitive diagnosis and the treatment to be established are described.

Although the simultaneous occurrence of these neoplasms in the same patient is not frequent, due to the characteristics that both present in terms of their malignancy, variable prognosis and non-specific symptoms; It is an important challenge for veterinarians when it comes to reaching a definitive diagnosis, establishing a prognosis and establishing an adequate treatment early, which helps to prolong survival, and above all, allows the patient to maintain a good quality of life.

3. INTRODUCCIÓN

El cáncer en caninos es un importante reto al cual se enfrentan los veterinarios, debido a que su prevalencia ha ido incrementándose en los últimos años en todo el mundo. Según Paoloni y Khanna (2007) el aumento de dicha enfermedad puede deberse a un incremento real en la incidencia de cáncer; a un aumento de la población canina en situación de riesgo para el desarrollo de cáncer; o a la concientización y el interés de los propietarios de los animales de compañía por buscar otras opciones de diagnóstico y tratamiento.

Hoy en día, las mascotas son consideradas un integrante más de la familia; siendo esta una de las razones por la cual el cáncer no es sinónimo de eutanasia inmediata, sino que se considera dentro del grupo de enfermedades crónicas susceptibles de ser tratadas con dos objetivos: que el animal viva el máximo tiempo posible y que en este tiempo mantenga una buena calidad de vida (Martínez de Merlo, Pérez, Arconada y Arenas, 2015).

La investigación clínica durante los últimos 50 años ha permitido a los veterinarios adaptar o desarrollar protocolos para tratar a los animales de compañía con cáncer, brindando a los dueños de mascotas opciones razonables que van desde cuidados paliativos hasta terapias con intención curativa (Kim, Graef, Dickerson, y Modiano, 2015).

Es fundamental adoptar un enfoque holístico para los pacientes con cáncer, considerando a los mismos en su totalidad, y no solo el tumor de forma aislada, para garantizar que no se pasen por alto causas subyacentes importantes, comorbilidades o enfermedades paraneoplásicas (Elliott, 2014).

Si bien existen reportes de ocurrencia simultánea de diferentes tipos de neoplasias en caninos; no es frecuente en la clínica oncológica la aparición de conjunta de MCT con HS, siendo la bibliografía sobre este tema bastante escasa (Barretto et al., 2019; Tineli et al., 2020). Sumado a esto, se ha observado que, a pesar del reconocimiento clínico de múltiples tipos distintos de neoplasias en un mismo paciente, no se ha publicado una descripción detallada de tales casos (Rebhun y Thamm, 2010); perdiéndose así una fuente valiosa de información para posibles consultas.

4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

4.1. Mastocitoma

4.1.1. Generalidades

El MCT es un tumor cutáneo que se origina a partir de mastocitos (Albertus, 2011) y pertenece al grupo de neoplasias conocidas como tumores de células redondas, junto con el linfoma, el plasmocitoma, los histiocitomas y el tumor venéreo transmisible (Palma et al., 2009). Es una de las neoplasias malignas más comunes en el perro (Bostock, 1973; Gárate, 2017; Welle, Bley, Howard y Rüfenacht, 2008); representando alrededor del 7% al 25% de las neoplasias cutáneas y subcutáneas de esta especie (Braz, Haniu, de Souza y Brum, 2017; Kiupel y Camus, 2019; Ríos, 2008; Tamlin, Bottema y Peaston, 2020; Welle et al., 2008). Tiene la reputación de ser de difícil manejo por su variable presentación clínica, comportamiento y respuesta al tratamiento (Dobson y Scase, 2007). Este tipo de tumor ha ido creciendo en los últimos años, convirtiéndose en el principal factor de muerte en perros (Prado, Leão, Ferreira, Machado y Maria, 2012); ya sea por los desórdenes paraneoplásicos que genera en los animales o el desmejoramiento general del paciente que lleva a sus tutores a optar por la eutanasia (Misdorp, 2004).

Los mastocitos se originan en la médula ósea por células pluripotenciales (CD34+), que se distribuyen por la sangre hacia el tejido conectivo, tejido gastrointestinal, respiratorio y principalmente debajo de las superficies epiteliales, y una vez allí maduran (Heredia, Perales, Chavera y Tabacchi, 2015; Gieger et al., 2003; Nieto, 2009). Son células redondeadas, con núcleo central, oval y basofílico, que se caracterizan por la presencia de gránulos a nivel citoplasmático (Albertus, 2011). Estos últimos pueden contener sustancias biológicamente activas como heparina, histamina, leucotrienos y diversas citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), IL-3, IL-4 e IL-6, entre otros (Heredia et al., 2015; Ríos, 2008). Las funciones de los mastocitos incluyen la iniciación de reacciones de hipersensibilidad, la modulación de la respuesta inmunitaria mediante la estimulación de las células T, la defensa del hospedador frente a parásitos tisulares y el favorecimiento de la respuesta inflamatoria aguda y crónica mediante la estimulación de la migración de leucocitos, la adhesión leucocito-endotelio, la angiogenia, el depósito de fibrina y la proliferación fibroblástica (Ettinger, Stephen, Feldman y Edward, 2007; Ríos, 2008).

4.1.2. Etiología

Si bien en la actualidad su etiología es aún desconocida, se cree que su origen es multifactorial (London y Seguin, 2003; Palma et al., 2009). Se lo ha relacionado a un sin número de factores, entre ellos se destacan los genéticos (Dobson y Scase, 2007), debido a la alta susceptibilidad que presentan ciertas razas (London y Seguin, 2003), hereditarios e inflamatorios crónicos (Henry y Higginbotham, 2009); incluso se sospecha de una etiología viral implicada en animales con inmunosupresión (Albertus, 2011). Si bien se ha demostrado la transmisión de MCT desde perros con tumores sólidos a perros de laboratorio susceptibles utilizando tejidos o extractos del tumor; no existe ninguna evidencia

epidemiológica que indique la transmisión horizontal de los tumores (London y Seguin, 2003). A su vez, la epidemiología de la enfermedad no apoya el papel de un carcinogénico tóxico (London y Thamm, 2013).

4.1.3. Epidemiología

En lo que respecta a los aspectos epidemiológicos de la enfermedad, se observó que no existe predisposición sexual para el desarrollo de este tumor (Gieger et al., 2003; Misdorp, 2004; Nieto, 2009; Rabanal y Ferrer, 2002; Souza et al., 2018).

Los animales gerontes son más propensos al desarrollo de este tipo de neoplasia, con una media de edad entre los 8 a 10 años (London y Seguin, 2003; Ríos, 2008) y algunos autores marcan un rango que va desde los 7 a los 11 años (Souza et al., 2018). No obstante, puede presentarse en animales jóvenes (Heredia et al., 2015), existiendo casos descritos en caninos de 3 semanas de vida (London y Seguin, 2003). Por otra parte, existen estudios que demuestran que los perros jóvenes desarrollan en su gran mayoría MCT de bajo grado; mientras que conforme avanza la edad los tumores de alto grado aumentan, siendo la incidencia mayor en perros mayores de 11 años (Mochizuki, Motsinger-Reif, Bettini, Moroff y Breen, 2017; Śmiech et al., 2018).

Varios autores reportan que la mayoría de estos tumores ocurren en perros de gran porte (White, Hohenhaus, Kelsey y Procter-Gray, 2011) y principalmente cruzas (London y Thamm, 2013; Rech, 2003; Souza et al., 2018). Sumado a esto, existen un gran número de razas que se consideran predispuestas para el desarrollo de este tumor; destacándose entre ellas el Bóxer, Shar Pei, Bulldog, Pug, Boston Terrier, Pit Bull, Fox Terrier, Cocker Spaniel, Dachshund, Beagle, Schnauzer, Labrador, Golden Retriever, Teckel y Weimaraner (Bostock, 1973; Braz et al., 2017; Garret, 2014; Ríos, 2008). Si bien las razas braquicefálicas parecen ser las más afectadas (Palma et al., 2009; Souza et al., 2018), la mayoría de los MCTs que éstas presentan son de bajo grado (Mochizuki et al., 2017). Mientras que en la raza Shar Pei el riesgo de presentar un MCT de alto grado es grande (Śmiech et al., 2018); sobre todo los más jóvenes, resultando la mayoría de las veces escasamente diferenciado y de comportamiento biológico agresivo (Ogilvie y Moore, 2008).

Los MCTs pueden desarrollarse en cualquier parte del cuerpo, pero las localizaciones más frecuentes son el tronco y la zona perineal, seguidas de las extremidades, y con menor frecuencia, en cabeza y cuello (Hottendorf y Nielsen, 1967). Según Ríos (2008), el 50% de los MCTs están confinados al tronco, región perineal, genital e inguinal, el 40% a las extremidades y el 10% a la región de cabeza y cuello. Al parecer tumores localizados en la cavidad oral, lecho ungueal y las regiones tanto inguinal, prepucial como perineal presentan alta malignidad y agresividad, independientemente del grado histológico (Gieger et al., 2003; Turrel, Kitchell, Miller y Theon, 1988; Welle et al., 2008). También Rabanal y Ferrer (2002) mencionan que localizaciones como entre los dedos, en la mucosa, inguinales o genitales, presentan un comportamiento más agresivo. Estudios más recientes como el de Śmiech et al. (2018), demuestran que la localización

anatómica podría llegar a estar relacionada en parte con el grado del tumor, ya que en localizaciones como el torso, la cabeza, la cola o las extremidades, más del 80 % de los tumores son de bajo grado, mientras que, en la zona perineal, inguinal o del escroto tienden a ser de alto grado.

4.1.4. Capacidad metastásica y comportamiento biológico

El MCT tiene una alta capacidad metastásica y de crecimiento, aunque al parecer el tamaño del tumor no influye en la probabilidad de metástasis (Reynolds, Thomson, O'Connell, Morgan y Gummow, 2019). El patrón típico de metástasis del MCT es en el sistema reticuloendotelial, con metástasis en linfonodos regionales, seguidos del bazo, hígado, linfonodos mesentéricos, otros sitios cutáneos y médula ósea; por lo que pueden también aparecer en sangre periférica (Albertus, 2011; de Merlo, 2000; Gieger et al., 2003; Ríos, 2008). A su vez, se demostró que cerca del 76% de los MCTs hacen metástasis al linfonodo satélite al momento del diagnóstico (Gieger et al., 2003). A diferencia de otras neoplasias, la metástasis pulmonar es poco común (Ogilvie y Moore, 2009). En relación a la capacidad metastásica, Albertus (2011) observó que la misma depende fundamentalmente del grado histológico del tumor; teniendo el MCT grado III una capacidad metastásica del 75%. Esto también fue planteado por Bostock (1973), el cual menciona que la tasa de metástasis en MCTs pobremente diferenciados varía entre 55% y 96%, resultando en muerte o eutanasia en la mayoría de los casos, en menos de un año.

El comportamiento biológico de los MCTs es variado e impredecible; pudiendo ir desde una única nodulación con comportamiento benigno (con curso clínico muy lento y no progresivo, pudiendo estar presentes durante mucho tiempo antes de diseminarse) hasta comportamientos extremadamente malignos como múltiples nodulaciones, localmente invasivas con una expansión sistémica muy precoz (Natividade et al., 2014; Ríos, 2008). El comportamiento puede evaluarse a través de la tasa de crecimiento, señales sistémicas, localización del tumor, estadio clínico y está fuertemente predicho por la clasificación histopatológica del tumor (Heredia et al., 2015; Kiupel y Camus, 2019). En relación a esta última, Blackwood et al. (2012) mencionan que los tumores de grado I muestran un comportamiento benigno, un desarrollo lento, pudiendo estar presentes durante meses o años sin aumentar de tamaño. Además, tienen una baja probabilidad de metastizar y la escisión quirúrgica completa suele ser curativa en la mayoría de los casos. Para el caso de los tumores de grado II el comportamiento suele ser muy variable, teniendo estos alta probabilidad de desarrollar metástasis. Si bien algunos pueden ser removidos completamente mediante cirugía local, existen otros que necesitan de terapias coadyuvantes como radioterapia y/o quimioterapia como tratamiento. Mientras que los tumores grado III muestran un comportamiento muy agresivo, desarrollando metástasis temprana y generalmente ocasionan la muerte del animal. Esto se debe a que se trata de tumores con un crecimiento infiltrativo y con un mayor acceso a vasos linfáticos (Nieto, 2009).

4.1.5. Formas de presentación, signos clínicos y síndrome paraneoplásico

Se describen tres formas clínicas de la enfermedad que son la cutánea, la extracutánea y la leucémica denominada también mastocitosis sistémica (Doliger, 2003). Si bien en caninos no es común que el MCT primario se presente en otros lugares diferentes de la piel (London y Seguin, 2003); en felinos si es más frecuente la aparición primaria en otros órganos (Ettinger et al., 2007; Takahashi et al., 2000). El MCT visceral primario se puede presentar de forma focal o diseminada (Ettinger et al., 2007); siendo esta última casi siempre precedida por un tumor cutáneo primario indiferenciado (Welle et al., 2008). También puede presentarse sin lesión cutánea primaria, aunque esta presentación es más rara (Ettinger et al., 2007; London y Seguin, 2003; Takahashi et al., 2000), al igual que la leucemia mastocítica (Welle et al., 2008). Tanto Ettinger et al. (2007), London y Seguin (2003) como Takahashi et al. (2000), han descrito casos con localización hepática, esplénica, intestinal y en médula ósea; donde la falta de signos clínicos específicos al inicio de la enfermedad puede resultar en el retraso de un diagnóstico definitivo; contribuyendo esto a un tiempo de supervivencia más corto. A medida que avanza la enfermedad algunos signos clínicos que se presentan son esplenomegalia, hepatomegalia, adenomegalia y puede darse derrame pleural y ascitis (Couto, 2010).

En lo que respecta a la presentación cutánea, ésta presenta diversas formas clínicas; pudiendo llegar a ser nódulos blandos y fluctuantes o firmes, discretos o difusos, pequeños o grandes, con o sin pelo (Ogilvie y Moore, 2008). Además, Ríos (2008) plantea que, si bien en su mayoría son masas únicas, pueden aparecer de forma múltiple en el 15% de los casos. En relación a estas últimas, se desconoce si cada una de ellas significan un nuevo tumor o un comportamiento metastático. Sumado a esto, Tamlin et al. (2020) mencionan que presencia de múltiples lesiones concurrentes al momento del diagnóstico debe considerarse en el pronóstico, pero no necesariamente indica una enfermedad más agresiva. Por otra parte, todas las lesiones mencionadas anteriormente muchas veces son pasadas inadvertidas o confundidas por lesiones no neoplásicas (London y Thamm, 2013). Esto se debe a que su aspecto puede confundirse con múltiples lesiones cutáneas, por lo que no es posible diagnosticarlo a simple vista (Albertus, 2011). Es por este motivo que se lo ha denominado “el gran imitador” (Heredia et al., 2015). Esto sigue siendo una de las razones más importantes por las que cualquier masa dérmica o subcutánea debe ser evaluada citológicamente, ya que macroscópicamente pueden llegar a parecerse a lipomas u otras lesiones no neoplásicas (Ettinger et al., 2007). A su vez, la apariencia del MCT se correlaciona en cierto grado con la clasificación histológica, donde un tumor que se ve agresivo es casi seguro que sea agresivo, pero un tumor que aparenta ser inactivo no debe considerarse benigno (Blackwood et al., 2012).

En la mayoría de los casos, se presentan como una masa cutánea de unos 2 a 5 cm de diámetro y de 1 a 3 cm de altura al momento del diagnóstico (Braz et al., 2017; Prado et al., 2012). Se ha reportado la variación periódica en el tamaño

de las masas relacionado al edema e inflamación local (Albertus, 2011), pudiendo asociarse también a prurito y úlceras en la región tumoral (Braz et al., 2017; Prado et al., 2012). Además, autores como Blackwood et al. (2012) incluyen como signos clínicos sugestivos de comportamiento agresivo del tumor un crecimiento rápido del mismo; inflamación y/o irritación local; infiltración local; pobre demarcación con tejidos adyacentes; ulceración; linfonodos satélites con presencia de células tumorales y signos paraneoplásicos. En algunos casos se puede observar un fenómeno conocido como “Signo de Darier”, el cual tiene importancia diagnóstica (Doliger, 2003) y consiste en presencia de eritema, formación de pápulas, e inflamación local, que se manifiesta a la palpación del tumor (Albertus, 2011). Esto se debe a la liberación de constituyentes bioactivos, como histamina, heparina y proteasas contenidas en los gránulos de los mastocitos. Sumado a esto, la liberación de histamina y la estimulación de receptores H2 también pueden causar efectos sistémicos graves; como lo son la ulceración gastrointestinal, sangrado, hinchazón, vómitos, diarrea, anorexia, melena, dolor abdominal, peritonitis y en casos raros, shock, colapso (Hottendorf y Nielsen, 1967; Prado et al., 2012; Ríos, 2008) e incluso llevar a la muerte (Albertus, 2011). Este último autor además menciona que el MCT puede cursar con alteraciones en la coagulación, debido a la liberación de gránulos de heparina que actúa como anticoagulante generando hemorragias, que de forma local pueden asemejar tumores vasculares. Dichas hemorragias pueden darse en la manipulación y a nivel sistémico se presenta coagulación intravascular diseminada (CID). En algunas ocasiones, los defectos de coagulación local pueden ser tan severos que el MCT presenta la apariencia de un hematoma o un tumor vascular (de Merlo, 2000). También se ha reportado el retraso en la cicatrización en animales con MCT, debido a la liberación de enzimas proteolíticas y aminas vasoactivas que interactúan en receptores H1 y H2 de macrófagos generando la liberación de factores supresores de los fibroblastos, que estimulan la cicatrización (Gieger et al., 2003). Raramente puede producirse una liberación masiva de histamina desde las células neoplásicas y desencadenar una reacción anafiláctica aguda, pudiendo provocar la muerte del animal (Blackwood et al., 2012). Es fundamental tener presente que, en algunas ocasiones, los signos paraneoplásicos pueden llegar a provocar un cuadro más grave o urgente que la presencia del propio MCT; pudiendo llegar a modificar tanto el pronóstico como las perspectivas terapéuticas (de Merlo, 2000).

4.1.6. Diagnóstico

Las diferentes pruebas diagnósticas y el objetivo de cada una de ellas para el MCT canino se pueden observar en la Tabla 1. Si bien todas ellas revisten de importancia, el diagnóstico definitivo es realizado por observación de preparaciones citológicas e histológicas (Welle et al., 2008). En el diagnóstico clínico hay que tener presente que el aspecto macroscópico de dicha neoplasia puede ser similar al de cualquier otro tumor cutáneo, por lo que debería ser considerado en el diagnóstico diferencial de cualquier neoplasia de piel (de Merlo, 2000). Resulta fundamental valorar el estado general del paciente oncológico, mediante el diagnóstico imagenológico (ecografía abdominal) y de laboratorio (hemograma completo, perfil bioquímico y análisis de orina). Esto nos

será de mucha ayuda para la estadificación clínica. Por otra parte, dentro del diagnóstico histopatológico los datos más relevantes son los obtenidos mediante la citología y el examen histológico. Si bien ambos estudios son capaces de brindar un diagnóstico definitivo; el examen histopatológico es más preciso porque tiene en cuenta factores como la morfología celular y el grado de afectación de los tejidos adyacentes (Ríos, 2008).

Tabla 1. Pruebas diagnósticas para el mastocitoma canino (Martínez de Merlo et al., 2015).

Pruebas diagnósticas	Objetivos
Reseña del paciente (especie, raza, sexo, edad, otras características)	Inclusión en la población de riesgo. Obtención del tipo y agresividad de la neoplasia.
Diagnóstico clínico (anamnesis, exploración física)	Valorar el estado general del paciente, describir las lesiones accesibles, elaborar una lista de diagnósticos diferenciales, emitir un diagnóstico presuntivo.
Diagnóstico por imagen	Localizar lesiones internas, descartar diferenciales, determinar la extensión local del proceso, definir la existencia de metástasis a distancia, facilitar la toma de muestras para citología.
Diagnóstico de laboratorio	Definir el estado general del paciente, diagnosticar presencia de síndrome paraneoplásicos.
Diagnóstico histopatológico (incluye citología)	Diagnosticar el tipo específico de tumor y su grado de malignidad.

La citología es una técnica simple, que permite diferenciar una inflamación de una neoplasia y con frecuencia, indicarnos el origen y el potencial de malignidad del tumor (Nieto, 2009). A su vez para el caso particular del MCT, permite estimar en cierta medida, el grado de diferenciación tumoral y de esta forma, programar el protocolo terapéutico más adecuado (de Merlo, 2000). Las muestras se obtienen por la técnica de punción aspiración con aguja fina (PAAF). Si bien es muy utilizada la tinción rápida de Diff-Quik, muchas veces se hace necesario utilizar coloraciones como Giemsa, Azul de Metileno y Azul de Toluidina, que tienen afinidad por los proteoglicanos ácidos almacenados en los gránulos haciéndolos visibles (Blackwood et al., 2012; London y Seguin, 2003; Nieto, 2009; Welle et al., 2008). Según Welle et al. (2008) entre el 92% y el 96% de las citologías diagnosticadas como MCTs, se confirman después histológicamente. Sin embargo, la gradación citológica no siempre coincide con la histológica (puesto que esta última no solo considera la morfología celular), donde un tumor grado I citológicamente puede convertirse en un grado superior después de la valoración histopatológica (Rios, 2008). También pueden encontrarse ciertas inconsistencias entre los resultados de la citología y la histopatología como el planteado por Gárate (2017) en su trabajo. En esta ocasión se observó un caso en el que se obtuvo un proceso inflamatorio mediante la citología y en el histopatológico un MCT. En estos casos hay que tener presente que la citología tiene varias limitaciones, por lo que los resultados dependen de varios factores,

entre ellos, y uno de los más importantes es la forma en la que se obtiene la muestra. Hay que tener en cuenta que los tumores generan inflamación y si la muestra se toma de las zonas muy periféricas se puede tener como resultado un proceso inflamatorio. Sumado a esto, en un trabajo anterior realizado por Nieto (2009), cuyo objetivo era conocer la correlación existente entre los resultados obtenidos mediante la citología e histopatología a la hora de establecer el diagnóstico del MCT, se observó que la realización del estudio citológico es importante porque, además de ser un método sencillo de realizar en la clínica, orienta sobre el diagnóstico y el tratamiento más o menos agresivo a seguir en la extirpación del tumor. No obstante, no puede sustituir la realización del examen histopatológico a la hora de establecer el diagnóstico definitivo y, sobre todo, para clasificar el grado y definir el pronóstico del paciente (Gross, Ihrke, Walder y Affolter, 2005; Jones, Hunt y King, 2000; Nieto, 2009). Además, este influye directamente en el abordaje terapéutico, que depende del grado de diferenciación e intensidad de la proliferación (Prado et al., 2012); resultando fundamental para el diseño adecuado del tratamiento, que permita aumentar la supervivencia del paciente (Furlani et al., 2008). Sumado a esto, permite establecer la integridad que ha tenido la terapia quirúrgica, por medio de la afectación del margen quirúrgico (Blackwood et al., 2012; Gross et al., 2005); ya que, si la extirpación del tumor es incompleta, se debería proceder a realizar una segunda intervención quirúrgica o aplicar radioterapia (Ríos, 2008).

Tabla 2. Clasificación de Patnaik para los mastocitomas cutáneos (Adaptado de Ogilvie y Moore, 2009; Patnaik et al., 1984).

Grado	Criterios histológicos
Bien diferenciado (grado I)	Células redondas monomórficas con citoplasma amplio, límites definidos, gránulos citoplasmáticos de mediano tamaño. No se observan figuras mitóticas, el edema y necrosis son mínimos. Grupos compactos o filas de células neoplásicas confinadas a la dermis y espacios interfoliculares.
Diferenciación intermedia (grado II)	Algunas células pleomórficas de forma redonda a ovoide. Algunas células tienen menos distinguido el citoplasma con gránulos intracitoplasmáticos largos e hipercromáticos, pero otros tienen citoplasma definido con gránulos finos. Áreas de edema o necrosis son notadas. Las mitosis son raras (0-2 por campo de alto poder). Se presentan áreas de edema y necrosis difusas. El tumor infiltra la dermis profunda y el tejido subcutáneo.
Pobrementemente diferenciado (grado III)	Las células son pleomórficas, muchas binucleadas, gigantes y multinucleadas, con citoplasma no definido con finos o no tan obvios gránulos intracitoplasmáticos. Figuras mitóticas moderadas a altas y edema, hemorragia, necrosis y ulceración son comunes. Las mitosis son habituales (3-6 por campo de alto poder). El tumor infiltra dermis profunda y tejido subcutáneo.

Si bien existen múltiples sistemas de clasificación para el MCT en caninos, hoy los más utilizados por los patólogos son el descrito por Patnaik, Ehler y MacEwen (1984) y Kiupel et al. (2011). En ambos sistemas el grado más alto predice un comportamiento biológico agresivo y la clasificación ayuda a guiar el manejo médico y quirúrgico (Tamlin et al., 2022). Según Patnaik et al. (1984) los MCTs se pueden clasificar histopatológicamente en 3 grados, grado I (bien diferenciado), grado II (moderadamente diferenciado) y grado III (poco diferenciado) (Figura 1). Estos van a estar determinados por las características de las células neoplásicas, el número de figuras mitóticas y la extensión del tumor por los tejidos subyacentes (Tabla 2). En relación a este último, se observó que el grado y la malignidad vienen también determinados por la invasión del tejido conjuntivo subcutáneo, llegando, si el tipo de crecimiento es muy infiltrativo, hasta el músculo (Nieto, 2009). A su vez Gross et al. (2005) mencionan otras características como que los MCTs grado I son pequeños de crecimiento lento, bien circunscritos y no encapsulados. La necrosis tumoral es poco frecuente y si bien la gran mayoría están confinados a la dermis interfolicular; pueden invadir el tejido subcutáneo. Con respecto a los MCTs moderadamente diferenciados dichos autores plantean que llegan a ser más grandes en tamaño, más profundos y menos circunscritos que los grado I. Mientras que los pobremente diferenciados o anaplásicos presentan un crecimiento rápido, ulceración, eritema, edema y la presencia de lesiones satélite (Bostock, 1973). Sumado a esto, Patnaik et al. (1984) observaron como el grado de malignidad se podía asociar al pronóstico y la supervivencia de los pacientes; donde de los 84 casos que estudiaron durante un período de 4 años, el 95 % de los caninos clasificados como grado I sobrevivieron más de 1500 días; mientras que este porcentaje fue del 47 % en los de grado II y solo del 6 % en los de grado III. Resultados similares fueron obtenidos por Gieger et al. (2003), en donde se pudo ver como pacientes con MCT de grado I y II sobreviven más tiempo que los de grado III. Este sistema de evaluación no predice de forma fiable el pronóstico de la gran mayoría de los MCTs grado II; siendo uno de los factores, que el alto índice mitótico necesario para clasificar los MCT como grado III excluye algunos tumores con un índice más bajo, que podrían presentar un comportamiento biológico agresivo (Kiupel et al., 2011). Además, existe falta de concordancia y gran variabilidad en los diagnósticos entre los diferentes patólogos al momento de clasificar las muestras (Preziosi, Morini y Sarli, 2004); lo que hace que el sistema de clasificación sea algo impreciso. Es por esto que Kiupel et al. (2011) propusieron una clasificación que divide al MCT en malignidad de bajo y alto grado; asociándose estos últimos con una sobrevida más corta (Furlani et al., 2008). Se consideró un MCT de alto grado si se observa en la zona de mayor actividad mitótica y con mayor anisocariosis, al menos una de las siguientes características: 7 figuras mitóticas o más en 10 campos de alto aumento; 3 o más células multinucleadas (3 o más núcleos) en 10 campos de alto aumento; 3 o más núcleos anormales (atípicos, segmentados, de forma irregular) en 10 campos de alto aumento y/o cariomegalia, donde se hallen al menos el 10 % de las células neoplásicas con núcleos el doble de grande (Kiupel et al., 2011). En un estudio realizado por Sabattini, Scarpa, Berlato y Bettini (2015) se observó que la combinación de ambas clasificaciones ayuda a definir mejor el pronóstico de los MCTs de grado II; ya que todos los tumores de grado I fueron de grado bajo, y todos los de grado III, de alto grado, por lo que el beneficio en la información pronóstica se observó solamente en los de grado II.

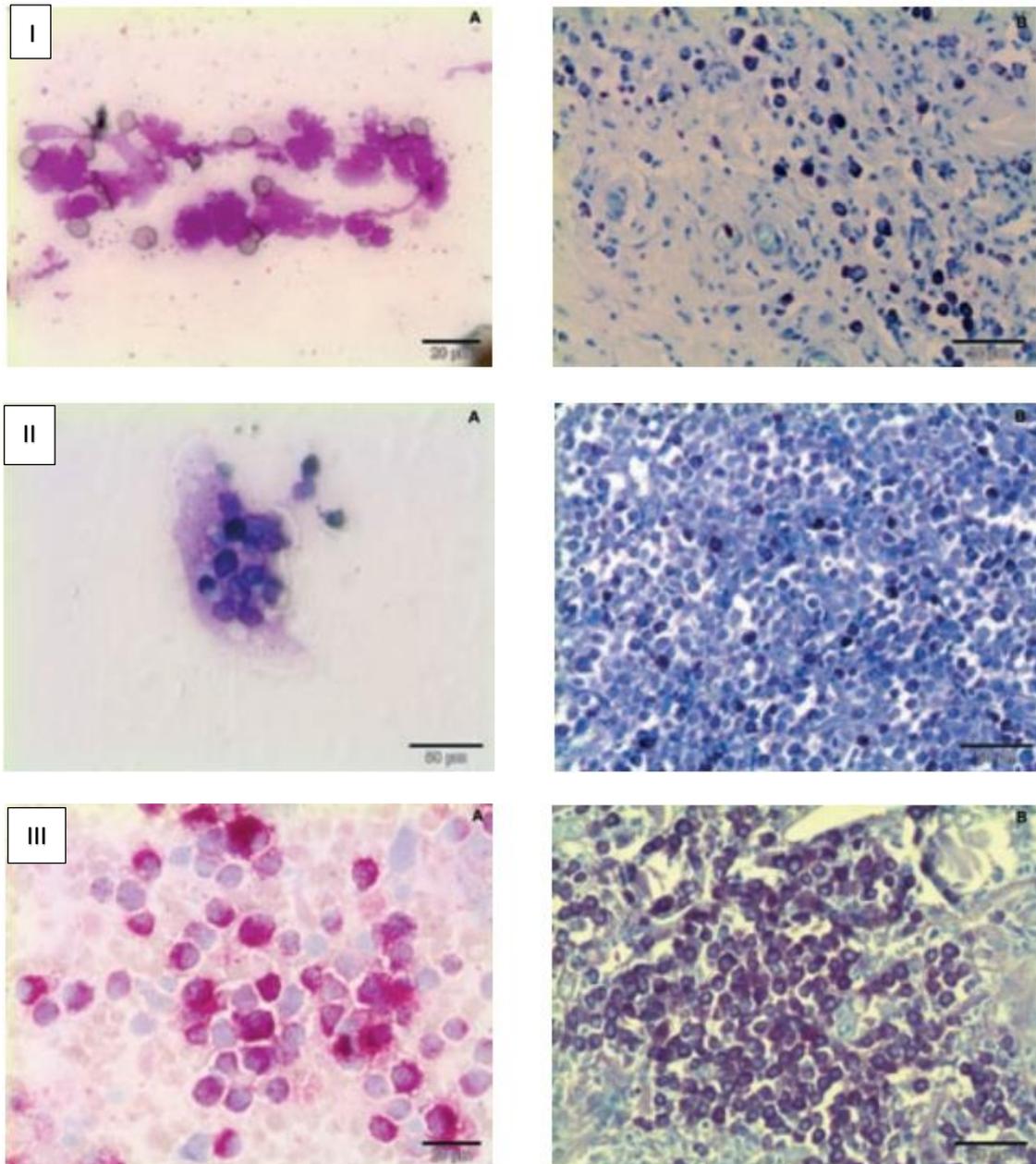


Figura 1. Citología e histopatología para los diferentes grados de mastocitoma cutáneo (Nieto, 2009). I) Mastocitoma grado I. A Citología. B Histología (tinción de Azul de Toluidina) La mayoría de las células son positivas a esta tinción, que pone en evidencia la metacromasia de los gránulos de los mastocitos. II) Mastocitoma grado II. A. Citología; mayor grado de anisocariosis y anisocitosis y presencia de algunas células sin gránulos. B. Histología (tinción de Azul de Toluidina). Aumento del grado de infiltración con respecto a los mastocitomas de grado I y un menor número de células positivas a Azul de Toluidina. Mastocitoma grado III. A Citología. Pleomorfismo celular y nuclear y pocas células con presencia de gránulos en el citoplasma. B Histología (tinción de Azul de Toluidina). Obsérvese el escaso número de células teñidas con Azul de Toluidina. Aumento= 400x.

El hemograma completo además de dar una idea del estado general del paciente oncológico también ayuda a valorar la presencia de mastocitos en sangre

circulante (de Merlo, 2000). Los animales con MCT pueden presentar eosinofilia y en algunos casos anemia debido a hemorragias gastrointestinales (Ríos, 2008).

Por medio del estudio ecográfico de la cavidad abdominal se confirma la posible afección hepática, esplénica y/o de linfonodos mesentéricos. Algunos autores sugieren realizar PAAF durante la ecografía, cuando se detecten anomalías en dichos órganos o si el perro tiene sintomatología clínica, un tumor de crecimiento rápido y ulcerado, o alguna evidencia de metástasis en los linfonodos (Martínez de Merlo et al., 2015; Ríos, 2008).

La búsqueda de metástasis se realiza tanto a nivel regional, evaluando los linfonodos satélites aumentados de tamaño y mediante PAAF, como a distancia mediante ecografía abdominal (de Merlo, 2000); ya que en el perro los focos metastásicos asientan en el bazo e hígado en el 46 y 41% de los casos, respectivamente (Ogilvie y Moore, 2009).

Se puede realizar una aspiración y extensión de medula ósea, este procedimiento no está recomendado de forma rutinaria. Se habla de mastocitemia cuando se obtiene más de 10 mastocitos por cada 1000 células nucleadas. No obstante, se debe tener en cuenta que un perro con un proceso inflamatorio también puede mostrar un gran número de mastocitos en medula ósea. (Ríos, 2008).

Tabla 3. Sistema de estadificación clínica propuesto por la OMS para Mastocitomas en caninos (Dobson y Scase, 2007).

Estadío	Descripción
0	Un tumor incompletamente retirado de la dermis, identificado histopatológicamente, sin afectación del linfonodo regional. a. Sin signos sistémicos b. Con signos sistémicos
I	Un tumor limitado a la dermis, sin afectación del linfonodo regional. a. Sin signos sistémicos b. Con signos sistémicos
II	Un tumor limitado a la dermis, con afectación del linfonodo regional. a. Sin signos sistémicos b. Con signos sistémicos
III	Tumores dérmicos múltiples; tumores infiltrativos grandes con o sin afectación ganglionar regional. a. Sin signos sistémicos b. Con signos sistémicos
IV	Cualquier tumor con metástasis a distancia o recurrente con metástasis (incluyendo médula ósea o afectación de sangre periférica).

Una vez que se ha obtenido esta información clínica, se lleva a cabo la estadificación del tumor. Esta se realiza definiendo la naturaleza, extensión o

grado de infiltración de esta neoplasia en el organismo, pudiendo llegar a ser local o sistémica (Blackwood et al., 2012; Gieger et al., 2003). Es particularmente importante en conjunto con la clasificación histológica, para la determinación del pronóstico del canino y el protocolo terapéutico más adecuado a instaurar (Blackwood et al., 2012; Welle et al., 2008). En la Tabla 3 se observa el sistema de estadificación clínica para el MCT en caninos propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

4.1.7. Tratamiento

Como se observa en la Tabla 4, por lo general el tratamiento más común para este tipo de neoplasia en caninos consiste en el uso de cirugía, glucocorticoides, quimioterapia y/o radioterapia, ya sea en forma individual o combinadas (Ogilvie y Moore, 2008; Ríos, 2008). Por su parte, Gieger et al. (2003) plantean que en los protocolos que emplean la combinación de estas modalidades se observan mejores resultados.

Tabla 4. Protocolo terapéutico para perros con mastocitoma (Ríos, 2008).

Estadio	Grado	Tratamiento recomendado	Seguimiento
I	I, II	Cirugía	Completa: observación Incompleta: segunda cirugía o radioterapia
I	III	Cirugía y quimioterapia	Continuar quimioterapia
II	I, II, III	Cirugía o radioterapia	Quimioterapia
III, IV	I, II, III	Quimioterapia	Continuar quimioterapia

Si se relaciona únicamente el grado histopatológico con el tratamiento a instaurar, de Moura, Costa, Monteiro y da Costa Sousa (2019) plantean que la escisión quirúrgica con márgenes amplios es indicada en los tres grados de MCT; mientras que para el grado II de alto grado y grado III se debe implementar posteriormente radioterapia o quimioterapia. Sumado a esto, en la gran mayoría de los casos de MCT grado III al tener un pronóstico desfavorable, el tratamiento está abocado simplemente a mejorar la calidad de vida y prolongar el período de sobrevivencia del paciente (Gieger et al., 2003). Por lo general, cuando los MCTs hacen metástasis o se diseminan en forma sistémica, las terapias localizadas como la quimioterapia o la radioterapia sólo son adecuadas como paliativas del malestar para mejorar la calidad de vida del paciente (Ogilvie y Moore, 2008).

La cirugía es la primera modalidad de tratamiento para la mayoría de los MCTs que se presentan como masas solitarias, bien delimitadas (Gieger et al., 2003) y sin evidencia de afección en los linfonodos o diseminación sistémica (Ogilvie y Moore, 2008); de igual forma para aquellos tumores clasificados como bien diferenciados y moderadamente diferenciados (Welle et al., 2008). La resección quirúrgica es la modalidad de tratamiento más eficaz, siempre que se realice con márgenes de seguridad (Prado et al., 2012); ya que los MCTs no están encapsulados y en general son muy infiltrativos, por lo que la extirpación quirúrgica completa es muy difícil (Gross et al., 2005). Es por este motivo que Garret (2014), recomienda extirpar el tumor con márgenes laterales y profundos de 2 a 3 cm, obteniendo con esto una recidiva mínima para MCTs grado I y II. La perfección de la escisión quirúrgica (bordes “limpios” o “sucios”) es un factor

pronóstico significativo y también de importancia para determinar si se requiere cirugía adicional (Ogilvie y Moore, 2008). No obstante, los perros con MCT grado III tratados sólo con cirugía tienen una supervivencia pobre a largo plazo (Hay y Larson, 2019). Por otra parte, pueden existir algunas complicaciones posteriores a la cirugía que generalmente se relacionan a MCTs de gran tamaño escasamente diferenciados; estas incluyen hipotensión, edema y excesiva hemorragia durante la cirugía debido a la liberación de histamina y heparina contenidos en los gránulos de los mastocitos neoplásicos (Gieger et al., 2003). Es por este motivo que se recomienda tratamiento previo a la cirugía con bloqueadores de los receptores H1 y H2 (Ríos, 2008).

Para tumores múltiples, un tumor muy grande e infiltrativo con o sin afección de los linfonodos o aquellos con metástasis múltiples, el tratamiento de elección es la quimioterapia para intentar retrasar la diseminación sistémica (Ríos, 2008). Sumado a esto, puede hacer que MCTs inoperables acepten cirugía y/o radioterapia, mejorando así la calidad de vida y tiempo de supervivencia (Gieger et al., 2003). La quimioterapia tiene la desventaja de aumentar los efectos secundarios tales como gastrointestinales (vómitos, diarrea), neurológicos, cambios hematológicos como trombocitopenia, anemia (rara) y neutropenia (de Moura et al., 2019). También se han descrito desórdenes renales con nefropatía perdedora de proteínas y anemia hemolítica (Blackwood et al., 2012).

En la Tabla 5 se observan diferentes protocolos quimioterapéuticos para el MCT, los fármacos empleados, en qué casos se recomienda su empleo y la toxicidad de los mismos. Entre las drogas quimioterapéuticas más efectivas para el tratamiento del MCT de alto grado se encuentran la vinblastina y la lomustina, que pueden ser utilizadas de manera individual o en combinación con prednisona (Blackwood et al., 2012).

Los corticoides ayudan a bajar la inflamación y el edema, y están indicados previos a la intervención quirúrgica (Ríos, 2008). La terapia con glucocorticoides a menudo produce remisiones parciales o completas de esta neoplasia (Palma et al., 2009). En relación a esto, Ríos (2008) menciona que la respuesta descrita para la prednisolona se cifra en un 20 % de remisiones que duran de 10 a 20 semanas. A su vez esta tiene acción breve en el tiempo y depende del grado histopatológico que presente el tumor. En general los corticoides también se utilizan como coadyuvantes en otras quimioterapias (Bostock, 1973; del Castillo, 2018, Agosto). En combinación con la cirugía un estudio mostró que el 47% de los animales vivían entre uno y dos años libres de enfermedad (Ríos, 2008).

La vinblastina es un alcaloide, empleado generalmente para tumores grado II y III con metástasis a linfonodos regionales, mostrando mayor eficacia en lesiones microscópicas que macroscópicas (Ríos, 2008). En combinación con la prednisolona ha mostrado resultados favorables en caninos, pero la tasa de supervivencia es baja para aquellos pacientes con recidivas o metástasis (Horta et al., 2017). No obstante, en otro estudio realizado en caninos con MCT grado III estas drogas como terapia adyuvante arrojaron un tiempo de supervivencia promedio de 1374 días con un porcentaje de supervivencia de 1 año del 70% y un porcentaje de supervivencia de 2 años del 58% (Hay y Larson, 2019). Por otra parte, la vinblastina no debe administrarse si los neutrófilos están por debajo de

3 x 10⁹ L⁻¹ o el recuento plaquetario es menor al rango normal (Blackwood et al., 2012; Garret, 2014; Oglivie y Moore, 2008).

Tabla 5. Diferentes protocolos quimioterapéuticos para el mastocitoma (del Castillo, 2018, Agosto).

Fármaco	Beneficio biológico	Protocolo	Comentarios
Vinblastina + Prednisolona	Grados II y III, no operables: 47% - 33% respuesta completa RC - 14% RP	Vinblastina Opción A: 2mg./m ² /7días EV por 4 semanas 2mg./m ² /15 días EV por 8 semanas Opción B: 2,3mg./m ² /semana 1 ^o 2,2mg./m ² /semana 2 ^o 2,6mg./m ² /semana 3 ^o 3mg./m ² /semana 4 ^o , 6 ^o , 8 ^o , 10 ^o , 12 ^o Prednisolona 2mg/kg/24hs VO por 7 días 1mg./kg./24hs. VO por 14 días 1mg./kg./48hs.	Toxicidad: 6% - 20% Mielosupresión Toxicidad gastrointestinal
Lomustina + Prednisolona	Grado alto no operables: 44% - 5% RC - 37% RP Grado II márgenes sucios: 100% vivos al año, 77% vivos a los 2 años	70mg./m ² /21días VO durante 4 ciclos	Mielosupresión Toxicidad gastrointestinal Hepatotoxicidad Terapia de rescate después de Vinblastina y Prednisolona
Vinblastina + Lomustina + Prednisolona		Vinblastina: 2mg./m ² /semana 1 ^o EV Lomustina: 70mg./m ² /semana 3 ^o VO Prednisolona: 0,5mg./kg/24hs.VO	Administrar varios ciclos Máx. 6 meses
Vinblastina + Lomustina	Tumores inoperables: 57% - 24% RC - 32% RP 32% Enfermedad estable Como terapia adyuvante, supervivencias de 10 a 40 meses	Vinblastina: 2mg./m ² /semana 1 ^o EV Lomustina: 60mg./m ² /semana 3 ^o VO	Toxicidad: 54% Mielosupresión Hepatotoxicidad Administrar 4 a 6 ciclos
Vinblastina + Ciclofosfamida + Prednisolona	64% de respuesta (RC + RP) Como terapia adyuvante, 800 días; 3 a 4 meses como terapia única	Vinblastina: 2-2,2mg./m ² /EV día 1 de cada ciclo Ciclofosfamida: 200-250mg./m ² /día 8 de cada ciclo, EV o VO Prednisolona: 1mg./kg/24hs.VO, en dosis decrecientes y retirar a las 24 a 32 semanas	Toxicidad: 11-14% Neutropenia Cada ciclo dura 21días Mantener 6 meses
Clorambucilo + Prednisolona	Respuesta objetiva de 38% (RC + RP) Enfermedad estable 42% Beneficio biológico 88% <i>El protocolo se mantiene durante 6 meses si hay respuesta completa</i> <i>El protocolo se mantiene de forma indefinida si no hay respuesta completa</i>	Clorambucilo: 5mg./ m ² /48hs. VO Prednisolona: 40mg./ m ² /24hs. VO, por 14 días 20mg./ m ² /48hs. VO	

RC, respuesta completa; RP respuesta parcial; VO, vía oral; EV, vía endovenosa.

La lomustina es una nitroso-urea, empleada como tratamiento adyuvante eficaz después de la cirugía de MCT de alto grado, tiene un perfil de efectos adversos aceptable y también es un protocolo aceptable para los propietarios, ya que, es

rentable y no requiere ningún agente quimioterapéutico inyectable (Hay y Larson, 2019). Cabe destacar que la manipulación de las cápsulas del fármaco por parte del tutor de la mascota debe realizarse con guantes. Presenta tasas de respuesta al tratamiento del 1 al 50%, con remisiones que exceden los 10 meses en perros con MCT metastático en estadio II y III (Bavcar et al., 2017; Hay y Larson, 2019; Ríos, 2008). Mientras que en combinación con vinblastina tiene una respuesta global más efectiva alcanzando un 57% (Cooper, Tsai, y Bennett, 2009). Sumado a esto, en combinación con la prednisolona ha mostrado un tiempo de supervivencia promedio de 904 días, donde el 60% de los perros estaban vivos al año y el 40% de los mismos presentaron una sobrevida de más de 2 años (Hay y Larson, 2019). Varios autores citan una tasa de toxicidad del 54% con relación a este tratamiento, aunque la gravedad de los efectos secundarios fue leve en la mayoría de los casos (Cooper et al., 2009; del Castillo, 2018, Agosto). El tratamiento con esta droga es potencialmente mielosupresor y hepatotóxico (Ríos, 2008, del Castillo, 2018, Agosto). Según Welle et al. (2008) se ha asociado a la inducción de efectos acumulativos que se traducen en toxicidad hepática crónica, neutropenia, trombocitopenia, ascitis y derrames pleurales. En un estudio que combinaba lomustina con prednisolona se observó que el 80% de los perros presentaron neutropenia y ALT elevada (tratados con medicamentos de soporte hepático), un 13% requirieron prolongación del intervalo de aplicación de lomustina debido a la toxicidad y solo un animal murió a los 20 días de comenzar el tercer tratamiento con lomustina. En general fue un protocolo bien tolerado y ningún paciente requirió hospitalización durante el mismo (Hay y Larson, 2019). Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, es de suma importancia la evaluación del hemograma y perfil hepático antes de cada administración, suspendiendo su aplicación si hay trombocitopenia o hiperactividad enzimática hepática (Ogilvie y Moore, 2008).

La ciclofosfamida se puede utilizar en combinación con la vinblastina y prednisolona en protocolos quimioterápicos para MCT (Ogilvie y Moore, 2008); describiéndose toxicidades con 11,4% a 14,2% de mielosupresión leve y 2,8% de toxicidad gastrointestinal moderada (Welle et al., 2008). En un estudio realizado a un grupo de perros con MCT grado III y metástasis en linfonodo regional a los cuales se les administró el protocolo con estas 3 drogas posterior a cirugía; se evidenció un índice medio de supervivencia de 18 meses. A otro grupo se le aplicó el mismo protocolo de quimioterapia sin cirugía teniendo como resultado un índice medio de supervivencia de tan solo 5 meses (Ríos, 2008).

Recientemente en un estudio se evaluó el uso de prednisona y clorambucilo para tumores inoperables, obteniendo una respuesta de un 38% (del Castillo, 2018, Agosto; Horta, 2017). Además, este protocolo se indica también para tumores de alto grado, diseminados o presencia de enfermedad residual tras cirugía (del Castillo, 2018, Agosto). Por otra parte, el uso secuencial de lomustina y clorambucilo con glucocorticoides demostró ser útil y puede prolongar la supervivencia y prevenir la recurrencia del tumor y la metástasis en MCT de alto grado (Horta, 2017).

También se han desarrollado fármacos que actúan como inhibidores de la tirosina quinasa, tales como imatinib, toceranib y masitinib (Tabla 6), que son proteínas que regulan las principales vías de señalización para los procesos

celulares (Fontes, 2018). Tanto el toceranib como el masitinib fueron aprobados para su uso en caninos con MCT por la Agencia Europea del Medicamento y por la Food and Drug Administration (USA) y su efectividad ha sido demostrada en tumores cutáneos grado II y III (Blackwood et al., 2012). Mientras que el imatinib es un fármaco que se emplea en medicina humana, en el tratamiento de diferentes tipos de neoplasias. Se ha observado una tasa de respuesta del 100%, en los caninos que presentaban MCT con mutación en el c-kit (Isotani et al., 2008). Este fármaco ha mostrado eficacia en caninos con MCTs cutáneos grado III inoperables, con resultados que varían entre remisiones parciales, totales y tiempos de sobrevida de entre 20 y 47 semanas (Kim et al., 2016; London et al., 2009). Se lo puede combinar con otras drogas, como la vinblastina y prednisolona, presentando una buena tolerancia, sin generar neutropenia y obteniendo resultados favorables, aun cuando los factores predisponentes sugerían un pronóstico reservado y baja sobrevida (Mujica, Bustamante, Bascuñan y Sanhueza, 2021). Estos autores emplearon vinblastina 1.6 mg/m² EV, cada 2 semanas, durante 16 semanas (8 dosis); Imatinib 10 mg/kg VO diario, durante 16 semanas; prednisolona 1 mg/kg VO 1 vez al día, durante todo el proceso de tratamiento.

Utilizando el masitinib como terapia de primera línea se observó su beneficio en perros con tumores no resecables que expresaban mutaciones en el c-Kit, donde los mismos vivieron más del doble, que aquellos perros con mutaciones tratados con placebo (Fontes, 2018). Dentro de los efectos colaterales más comúnmente relatados incluyen diarrea, vómito, edema, neutropenia, nefropatías con pérdida de proteína en la orina y anemia hemolítica (Hahn et al., 2008); siendo su toxicidad relativamente frecuente con tasas entre 64% y 72,6% (Fontes, 2018).

El toceranib apunta al receptor del factor de crecimiento vascular endotelial 2 (VEGFR2), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas β (PDGFR β) y el receptor c-kit, que juegan un rol importante en la angiogénesis tumoral y la metástasis (Blackwood et al., 2012; Inai et al., 2004). Al igual que la lomustina también se puede emplear como agente único para el tratamiento del MCT (Bavcar et al., 2017), o combinarse con otros fármacos (Blackwood et al., 2012). Por su parte, London et al. (2009) observaron que en los perros con mutaciones en el c-kit, la tasa de respuesta fue del 82% frente al 54,5% en animales sin mutaciones. También se demostró que, en animales sin metástasis en los linfonodos, la respuesta biológica fue mayor. Por otra parte, estos autores plantean que los efectos colaterales más comunes de encontrar cuando se emplea este fármaco como agente único son diarrea, anorexia, letargia, vómito y pérdida de peso. A su vez, cabe destacar que el toceranib es utilizado a dosis más bajas de las encontradas en el prospecto, para intentar disminuir los efectos secundarios causados por dicha droga.

Por otra parte, se ha descrito un protocolo que combina vinblastina, prednisolona y toceranib, el cual demostró tener eficacia y ser seguro en pacientes con tumores grado II y III; a partir de un estudio retrospectivo evaluaron la progresión y sobrevida de pacientes de tres grupos, según factores pronósticos, reportando

una respuesta positiva en el 90% de los pacientes, con tiempos de sobrevida variable (Olsen, Thomson, O'Connell y Wyatt, 2018).

Tabla 6. Tratamientos con inhibidores de la tirosin quinasa.

Quimioterápico	Dosis	TGR (%)	Tiempo de sobrevida	Autor
Toceranib	3,25 mg/kg, VO, diariamente, 6 semanas.	42,8%	> 6 semanas	(London et al.,2009)
Masitinib	10-15mg/kg, VO, diariamente, 6 meses.	16%	498 días	(Hahn et al.,2008)
Imatinib	10mg/kg, VO, diariamente, 1-9 semanas.	50 %	Sin seguimiento	(Isotani et al.,2008)

VO, vía oral; TGR, Tasa global de respuesta.

La radioterapia por su parte juega un papel importante en el tratamiento de los MCTs, pero está restringida a unos pocos centros de referencia (Palma et al., 2009) o directamente no existen. Una serie de fracciones amplias, de 3 aplicaciones de 8Gy los días 0, 7 y 21 proporcionan un alivio sintomático, pero sin prolongar el tiempo de supervivencia (Ogilvie y Moore, 2008). La radioterapia como única forma de tratamiento no es efectiva en esta neoplasia (Ríos, 2008). No obstante, puede ser aplicada preoperatoriamente para reducir el tamaño del tumor antes de la cirugía (Welle et al., 2008). Se emplea mucho como terapia adyuvante luego de cirugías con márgenes incompletos; existiendo múltiples reportes que muestran una remisión completa local en el 75 – 96 % de los perros (Garret, 2014) y se reportan intervalos libres de enfermedad de 1 a 2 años en 81% a 95% de los casos para MTC grado II con márgenes sucios (Welle et al., 2008). Mientras que para MCTs poco diferenciados la cirugía y la radiación serían exclusivamente paliativas y las metástasis aparecerían, con toda probabilidad, en semanas o meses (Ríos, 2008). La irradiación profiláctica de los linfonodos regionales es controvertida, pero algunos autores la utilizan incluso cuando la citología de los linfonodos es negativa para la presencia de mastocitos neoplásicos (Welle et al., 2008). Gieger et al. (2003) plantean que existen algunos efectos adversos al emplear esta terapia como la descamación húmeda y la mucositis en la superficie local externa irradiada, que desaparece al finalizar con la terapia. En lo que refiere a los efectos tardíos que se pueden presentar a partir del empleo de esta terapia se describen la formación de un tumor secundario en el área de radiación, necrosis ósea y fibrosis del músculo en el área de tratamiento. Por lo general estas complicaciones son infrecuentes, muy difíciles de tratar y usualmente ocurre un año después de completada la terapia de radiación; resultando fundamental el monitoreo constante de dichos pacientes.

Hoy en día está siendo utilizada en Europa, Reino Unido y Estados Unidos, una nueva molécula como lo es el tiglato de tiglanol, aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento intratumoral de MCTs cutáneos que no son operables, ni metastásicos en caninos, con un tamaño igual o inferior a 8 cm³ (De Ridder et al., 2021; European Medicines Agency, 2020). Según la Agencia Europea de Medicamentos (2020), esta droga estimula la acción de la proteín-quinasa C, que participa en los procesos de regulación que pueden

ayudar a las células a crecer y sobrevivir; interrumpiendo el suministro de sangre, lo que resulta en la muerte de la célula tumoral en este caso. Está indicado previo a la administración intratumoral del fármaco, un tratamiento con corticosteroides y antihistamínicos para reducir los riesgos de degranulación de los mastocitos. Se emplea una única dosis de 0,5 ml por cm³ de volumen tumoral y carece de efecto sistémico. Se puede administrar una segunda dosis del fármaco si pasadas 4 semanas el tumor no remitió y la superficie del mismo se presenta sin lesiones. Un estudio reciente muestra que el 75% de los perros que recibieron un único tratamiento con tiglato de tiglianol lograron la resolución completa del MCT a los 28 días y permanecieron sin recidiva el 93% de los caninos a los 84 días (De Ridder et al., 2021). Los efectos secundarios se pueden presentar tanto en la zona de aplicación, observándose en ésta dolor leve a moderado, formación de heridas en el lugar, así como vómitos y aumento de la frecuencia cardíaca (European Medicines Agency, 2020).

Por otra parte, también cabe destacar el empleo de la electroquimioterapia como tratamiento local de los tumores. Aquí se combina el uso de fármacos EV y/o intralesional y posteriormente se expone al tumor a pulsos eléctricos. Se puede utilizar en tumores primarios, solitarios o múltiples recidivantes y subcutáneos de diferente naturaleza, como tratamiento principal o complementario, especialmente MCTs de grado II y III (Cemazar et al., 2008).

Existen otras opciones de tratamientos, pero no son los que usualmente se emplean; entre ellas Blackwood et al. (2012) mencionan la criocirugía, la cual se limita a áreas con tumores pequeños (<1cm) donde una escisión completa es difícil, con la desventaja que puede causar degranulación celular. Otra opción es la inyección de agua desionizada intrarregional, se ha recomendado como un adyuvante en una resección incompleta, pero no en todos los casos ha demostrado ser eficaz.

El tratamiento de soporte para el MCT incluye antagonistas de receptores H1 y H2, sucralfato, metoclopramida y prednisolona (Ríos, 2008). Para bloquear el efecto de la histamina se pueden administrar fármacos compuestos bloqueadores del receptor H2 con pocos efectos adversos y de gran potencia como cimetidina (4 mg/kg VO, tres veces al día), ranitidina (2 mg/kg VO, dos veces al día) o famotidina (0,5-1 mg/kg, VO o EV, dos o tres veces al día) (London y Seguin, 2003). También se puede administrar antihistamínicos, bloqueadores de H1, como la difenhidramina (1-2 mg/kg, vía subcutánea (SC)) y la hidroxicina (2,2 mg/kg, cada 8 horas, VO), los cuales poseen entre sus aplicaciones el control del prurito logrando así minimizar la tendencia a la hinchazón y hemorragia (Gieger et al., 2003). Sumado a esto, es importante para prevenir y tratar la ulceración gastrointestinal asociada a los altos niveles de histamina (Ogilvie y Moore, 2008) con un protector de la mucosa gástrica; empleando sucralfato de protamina en dosis de 0,5 – 1 mg/kg, cada 8 horas o en dosis única, VO (Blackwood et al., 2012); siendo este un antagonista de la heparina (de Merlo, 2000). Las náuseas y los vómitos se pueden controlar con metoclopramida (0,1-0,4 mg/kg VO, SC o vía intramuscular (IM), tres o cuatro veces al día) (Gieger et al., 2003).

4.1.8. Pronóstico

Debido a que el comportamiento biológico del MCT es variable e impredecible, trae consigo dificultades a la hora de emitir un pronóstico certero (de Merlo, 2000). Existen varios parámetros que han sido estudiados por su significado en el pronóstico (Misdorp, 2004); entre ellos se encuentran localización, signos clínicos asociados al tumor, velocidad de crecimiento, tamaño, presencia de síndromes paraneoplásicos, raza, sexo, estadificación clínica, regiones organizadoras nucleolares argirófilas (AgNOR), Ki-67, c-Kit, siendo el factor más valioso de todos el grado histopatológico (Blackwood et al. 2012; Gieger et al., 2003; Welle et al., 2008). No obstante, es importante tener presente que ningún factor único es capaz de predecir el comportamiento biológico o la respuesta al tratamiento en perros (Kiupel et al., 2011). El método citológico de AgNOR por su parte mide el grado de proliferación celular y esta técnica se ha utilizado, en las últimas décadas, como un marcador tumoral eficaz en medicina (Rech, 2003). Se observó que el número promedio de AgNOR/célula se correlaciona bien con el grado tumoral (Ogilvie y Moore, 2008); siendo peor el pronóstico cuanto mayor sea el número de AgNOR por núcleo (Rech, 2003). Además, altos conteos de AgNOR son indicativos de MCTs con alta probabilidad de metastatizar; mientras que un bajo conteo AgNOR corresponde a un período de sobrevida significativamente más largo (Blackwood et al., 2012). Por otro lado, el antígeno Ki-67 es una proteína nuclear muy asociada a las fases de mitosis y, por ello, se emplea como un marcador de la proliferación (Aupperle, Kehl, Laik, Loesenbeck y Galián, 2011). La alta expresión del mismo en esta neoplasia está relacionada con una mayor mortalidad y altas tasas de recidiva y metástasis. Mientras que diferencia de lo que ocurre con AgNOR, la expresión de Ki-67 parece si estar significativamente asociada con el pronóstico del MCT, independientemente del grado del tumor (Blackwood et al., 2012). Tenemos también el Kit, que es el receptor del factor de células madre (SCF) y está contenido en el proto-oncogen c-Kit. La interacción entre el factor de células madre y el Kit es necesaria para la diferenciación, supervivencia y funcionalidad de los mastocitos. Algunos autores plantean que el curso y pronóstico de la enfermedad puede estar asociado a la presencia de mutaciones en el gen c-Kit (Mujica et al., 2021); donde alrededor del 15% al 40% de todos los MCTs caninos se ven afectados por las mismas (Welle et al., 2008). Este proto-oncogen codifica para una proteína de transmembrana que actúa como receptor de tirosina quinasa (Mujica et al., 2021). Se ha observado que la mutación más frecuente de este gen es la duplicación del exón 11, que causa una activación constitutiva del receptor, favoreciendo la activación de mecanismos celulares que favorecen la progresión del tumor (Blackwood et al., 2012). Además, las mutaciones parecen estar asociadas en mayor medida a una pérdida de la diferenciación y una alta expresión de este se relaciona con un aumento de la malignidad celular; una mortalidad elevada, recidivas, metástasis y una menor supervivencia (Nieto, 2009; Ogilvie y Moore, 2008).

Por otra parte, se asocian a peores pronósticos aquellos tumores que involucran vísceras, intestino o médula ósea y en los que se confirme metástasis en el linfonodo satélite (Blackwood et al., 2012; Takahashi, T. 2000); los tumores

grandes, mayores a 3 cm de diámetro (Hahn et al., 2008; Welle et al., 2008); también aquellos MCTs que presentan recidiva luego de la remoción quirúrgica, teniendo un pronóstico más reservado (Blackwood et al., 2012). Por otra parte, se encuentran casos los cuales acarrear con un mejor pronóstico, como es el caso de tumores presentes en el animal durante largos períodos de tiempo (meses o años) sin alteración, son generalmente benignos y los que se presentan durante al menos 7 meses son asociados con un mejor pronóstico (Welle et al., 2008).

4.2. Hemangiosarcoma

4.2.1. Generalidades

El HS es una neoplasia maligna de crecimiento invasivo (Shor, Helfand, Gorman y Löhr, 2009), originada de manera primaria en las células del endotelio vascular (Douglas, 2013; MacEwen, 2001; Saura, de Jalón Ciercoles, Fabián y del Ojo, 2016; Withrow y Vail, 2007), basándose esto en la apariencia histológica de estos tumores. Sin embargo, más recientemente ha sido demostrado un posible origen en las células hematopoyéticas, donde se muestra a un progenitor pluripotente de la médula ósea como la célula de origen de esta enfermedad (Gorden et al., 2014). Aparece con mayor frecuencia en el perro más que en cualquier otra especie (Chun, 2000; Saura, 2016; Spangler y Culbertson, 1992; Withrow y Vail, 2007); representando en estos el 5% de los tumores viscerales malignos y del 12% al 21% de todos los tumores mesenquimales en dicha especie (Shor et al., 2009).

4.2.2. Etiología

La etiología de este tumor no es clara aún; se sospecha que podría relacionarse a anomalías genéticas (Smith, 2003), ya que es común en ciertas razas. También los factores ambientales puede que desempeñen un papel en esta; aunque no se han identificado en perros domésticos factores de riesgo a los que se podría atribuir una contribución realista basada en la exposición y la enfermedad (Kim et al., 2015). Tanto Rial, Nieto, Marvá y Torrubia (2010) como Smith (2003), mencionan que la exposición a altos niveles de radiación ionizante (más de 20 Gy) puede promover el desarrollo de esta neoplasia. También parece tener relación en este tipo de sarcomas la supresión de los factores antitumorales de las células endoteliales (Kim et al., 2015).

4.2.3. Epidemiología

Suele presentar mayor incidencia en animales de edad avanzada, aunque existen trabajos que afirman su aparición en perros jóvenes (Scavelli, Patnaik, Mehlhaff y Hayes, 1985). La edad media al diagnóstico va desde los 8 a los 13 años (Rodríguez, 2022; Saura, 2016; Spangler y Culbertson, 1992) y esto no ha cambiado en las últimas cinco décadas (Kim et al., 2015). En cuanto a las razas, las que presentan mayor predisposición son las medianas y grandes (Rodríguez, 2022), siendo el Pastor alemán la raza significativamente más afectada (Daleck y De Nardi, 2016; MacEwen, 2001). También presentan gran incidencia para este tipo de neoplasia el Bóxer, Dálmata (Daleck y De Nardi, 2016), Labrador Retriever, Golden Retriever e Italian Greyhound (MacEwen, 2001). Al parecer no

tiene predilección por sexo (Rodríguez, 2022), pero algunos autores indican que son más prevalentes los machos que las hembras a desarrollar este tipo de neoplasia (del Castillo y del Portillo, 2014; Kim et al., 2015; MacEwen, 2001; Schultheiss, 2004). No obstante, en un trabajo realizado por Saura (2016), no se observó una tendencia más destacada de los machos, ya que de todos los casos un 47% corresponden a estos y el restante 53% a hembras.

En cuanto a la localización, el HS puede desarrollarse en cualquier tejido u órgano que contenga estructuras vasculares (Kim et al., 2015; MacEwen, 2001). Los HS primarios más comunes en perros se localizan en: bazo (45% al 65%) siendo este el principal órgano afectado, atrio derecho (3% al 70%), tejido cutáneo y subcutáneo (13%- 17%) e hígado (5%-6%) (Carpenter, Andrews y Holzworth, 1987; Chun, 2000; MacEwen, 2001; Saura, 2016). Tanto el bazo como la aurícula derecha son los sitios de preferencia para instaurarse, ya que en ambos lugares hay estasis venoso (Spangler y Culbertson, 1992; Withrow, 2009). También con una incidencia menor suelen ser sitios primarios para el asiento de esta neoplasia órganos como huesos, vejiga urinaria, riñones, pulmones, cavidad bucal, músculos, peritoneo y sistema nervioso central (Chun, 2000). Sumado a esto, Rial et al. (2010) mencionan que en su práctica clínica han podido observar la aparición primaria de HS en tercer párpado.

4.2.4. Comportamiento biológico y capacidad metastásica

El comportamiento biológico es muy agresivo con la mayoría de las formas anatómicas por ser infiltrativo y hacer metástasis en el curso temprano de la enfermedad (Ogilvie y Moore, 2008). La característica agresiva del HS, con una alta tasa de metástasis que puede alcanzar del 80 al 86% (Teixeira, 2011), se debe a su origen a partir de células vasculares, lo que proporciona una rápida diseminación de las células tumorales por implantación hematogena (MacEwen, 2001), llegando de esta manera a otros tejidos. Por su parte, Saura (2016) concluyó que, de todos los HS esplénicos, el 35% han dado metástasis, mientras que para los auriculares se presentó metástasis en el 66,67% de los casos.

En la presentación esplénica las localizaciones más habituales para la metástasis son el hígado y los pulmones (Ogilvie y Moore, 2008). La diseminación hacia pulmón se da por vía hematogena, mientras que en hígado tenemos la hematogena o por implantación tras una hemorragia (del Castillo y del Portillo, 2014). Además, según Ogilvie y Moore (2008), los hemangiosarcomas (HSs) esplénicos que sangran también son capaces de desarrollar metástasis serosa. Esto se debe a que el tumor primario suele ser muy friable y en muchos casos puede haber hemorragia antes de diagnosticar el problema; por lo que el tumor puede desarrollarse en sitios como el epiplón, el mesenterio y el diafragma. En lo que respecta a la presentación cardíaca, según mencionan del Castillo y del Portillo (2014), se disemina principalmente a pulmón (34%), bazo (17%), pericardio (8%) y en menor porcentaje al subcutáneo, riñón, mesenterio, intestino, omento, cerebro, adrenales, peritoneo y linfonodos. Por otra parte, los HSs cutáneos son la excepción, ya que poseen menor capacidad metastásica (Scavelli et al., 1985); siendo su comportamiento mucho menos agresivo, pueden no infiltrar (Ward, Fox, Calderwood-Mays, Hammer y Couto, 1994) y presentan un mejor pronóstico (Schultheiss, 2004).

4.2.5. Formas de presentación, signos clínicos y síndrome paraneoplásico

Según Saura (2016) y MacEwen (2001) el HS puede presentarse de manera aislada, multifocal en un órgano o bien de manera diseminada. El tamaño y aspecto son extremadamente variables. Pueden presentarse de color gris pálido a rojo oscuro, nodulares y de consistencia blanda y gelatinosa. Además, tienen la característica de estar mal delimitados, no encapsulados y frecuentemente adheridos o infiltrados a órganos y/o estructuras adyacentes. Su contenido suele ser principalmente sangre y/o tejido necrótico, sumamente friables, siendo propensos a romperse; produciendo grandes hemorragias, así como diseminación tumoral.

Las formas de presentación clínica se pueden dividir en viscerales y no viscerales, quedando comprendidas en esta última clasificación la forma cutánea y la subcutánea. Esto hace que los signos clínicos suelen ser muy extensos, variados e inespecíficos, dependiendo de él o los órganos que estén afectados. Al ser los mismos de carácter inespecífico, los propietarios de las mascotas no se dan cuenta de la enfermedad hasta que se produce la ruptura tumoral y los perros afectados son llevados a una unidad de emergencia debido a las consecuencias de la pérdida de sangre en la cavidad interna del cuerpo (Rodríguez, 2022). Además, se trata de una neoplasia que suele mostrar sintomatología en fases avanzadas (Rial et al., 2010); incluso perros que albergan grandes HSs pueden no presentar signos clínicos o evidencia de que tienen una enfermedad potencialmente mortal (Kim et al., 2015).

Por lo general los HSs una vez instaurados suelen producir áreas cavernosas (Hammer, Bailey y Sagartz, 1993), ya que los vasos sanguíneos asociados con el tumor son tortuosos y malformados, y las células sanguíneas tienden a acumularse y coagularse en ellos (Ruoslahti, 2002); impidiendo la llegada de sangre y nutrientes a las células tumorales provocando su muerte (Prymak, McKee, Goldschmidt y Glickman, 1988). Esto da como consecuencia dos signos comunes en caninos que son la anemia y las hemorragias espontáneas por rupturas del tumor. La anemia se debe a hemorragias intracavitarias y las hemorragias se deben a CID o a trombocitopenia secundaria a la hemólisis microangiopática (Hammer et al., 1993; Lamerato-Kozicki, Helm, Jubala, Cutter y Modiano, 2006). Los pacientes que presentan estas hemorragias pueden tener signos como letargo, debilidad aguda o colapso, siendo estos transitorios y se resuelven espontáneamente luego de 12 a 36 horas, debido a que la sangre que cae a la cavidad abdominal es reabsorbida y se producen nuevas células sanguíneas (Kim et al., 2015; MacEwen, 2001; Ogilvie y Moore, 2008). La manifestación más grave es la muerte súbita por sangrado intenso en la cavidad torácica o abdominal por la rotura del tumor (MacEwen, 2001).

Para aquellos casos de HS viscerales ubicados en cavidad pélvica, abdominal y torácica excluyendo el cardíaco, podemos observar dolor y distensión abdominal debido a hemorragias internas o por crecimiento de neoplasia, letargo, anorexia, pérdida de peso, derrame torácico, disnea, ruidos pulmonares, palidez de mucosas, taquicardia, taquipnea, vómito, polidipsia, masa palpable en abdomen (Moroz y Schweigert, 2007; Ogilvie y Moore, 2008; Scavelli et al., 1985; Saura, 2016). Además, un signo característico y transitorio son las extrasístoles

ventriculares en el HS esplénico, que aparecen tanto antes como después de la cirugía (Keyes, Rush, de Morais y Couto, 1993). Como consecuencia de la neoplasia a nivel cardíaco, MacEwen (2001) menciona que puede haber erosión del miocardio con posterior ruptura de la pared auricular y desarrollo de derrame pericárdico o taponamiento cardíaco, con disminución del retorno venoso al corazón debido a la compresión que ejerce el aumento del volumen de líquido en el pericardio. Los latidos aparecen amortiguados a la auscultación, pueden presentarse arritmias y signos de insuficiencia cardíaca derecha. Sumado a esto, es común observar colapso, marcada intolerancia al ejercicio, distensión abdominal, así como, ascitis, pulso paradójico y también puede ocurrir muerte súbita. En relación al HS cutáneo generalmente se percibe como una forma discreta, firme y elevada, pápulas de color rojo oscuro a púrpura, nódulos o masas subcutáneas hemorrágicas (MacEwen, 2001) y petequias (Scavelli et al., 1985). También es frecuente que se ulceren y se rompan espontáneamente, dando lugar a hemorragias subcutáneas o en la superficie de la piel (Prymak et al., 1988).

Según Couto (2010) y Pintar, Breitschwerdt, Hardie y Spaulding (2003) los síndromes paraneoplásicos más característicos y frecuentes de encontrar en este tipo de neoplasia son los relacionados con las alteraciones hematológicas y de la hemostasia, debido a cambios en algún punto de la cascada; observándose anemia como la alteración hematológica más frecuente (Saura, 2016), trastornos en la coagulación y en un 50% de los casos alteraciones compatibles con CID con una tasa de mortalidad del 25% (Maruyama et al., 2005). Si bien los signos clínicos a menudo suelen ser mínimos (Rodríguez, 2022), estos hallazgos pueden servir de apoyo para el gran abanico de signos clínicos que puede presentar el paciente.

4.2.6. Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la recopilación de los datos clínicos, hemograma, pruebas de coagulación, radiografías, ecografía, citología obtenida por punción con aguja fina (PAF) o del líquido hemorrágico de paracentesis o toracocentesis, frotis de médula ósea, tomografía computada y finalmente para clasificar al tumor se requiere la toma de biopsias (MacEwen, 2001; Rial et al., 2010; Saura, 2016). Por otra parte, realizar un diagnóstico de HS por lo general es demasiado lento, esto es debido a que es un tipo de patología de última valoración, pues existen varias enfermedades que se asemejan en sintomatología (Rodríguez, 2022); trayendo como consecuencia que muchas veces no se puede realizar un tratamiento rápido y oportuno. Sumado a esto, en aquellos casos con presentación aguda de los signos clínicos no es posible realizar un diagnóstico precoz.

Dentro de los exámenes de laboratorio, una de las pruebas a realizar es un hemograma completo. En este se puede observar anemia (regenerativa o no regenerativa, dependiendo de la cronicidad), leucocitosis, trombocitopenia, anisocitosis, policromasia y células rojas nucleadas no retiradas de circulación por mal funcionamiento esplénico o por la hipoxemia (Foale y Demetriou, 2011; Rial et al., 2010). Además, presencia de acantocitos y esquistocitos (hematíes

fragmentados) en el frotis (del Castillo N, del Portillo, 2014; Saura, 2016). En un estudio realizado por Hammond y Pesillo (2008) se observó que, en caninos con HS esplénico, el 75-97% de los casos presentaba anemia y trombocitopenia de leve a grave y un 15% de casos leucocitosis neutrofílica y eritroblastosis (Pintar et al., 2003). Sumado a esto, según Maruyama et al. (2005) algunas de las alteraciones en la hemostasia que se pueden observar son tanto la disminución plaquetaria como de fibrinógeno y la presencia de productos de degradación del fibrinógeno. En lo que respecta a la bioquímica sanguínea generalmente no suele presentar alteraciones, a no ser que el tumor invada algún órgano. En estos casos se pueden encontrar las enzimas hepáticas elevadas, hipoalbuminemia, hipoglobulinemia, pero que no son típicos o específicos del HS (Leifer, Peterson, Matus y Patnaik, 1985; Saura, 2016).

En la mayoría de los casos, los métodos no invasivos más recomendados son los estudios radiográficos y ultrasonográficos, siendo estos de elección para encontrar masas intraabdominales (Modiano, Ritt, Matthew y Breen, 2008). Las radiografías de tórax y abdomen pueden revelar efusión peritoneal o pleural y efusión pericárdica; patrón alveolar–mixto y la presencia de nódulos o masas (Keyes et al., 1993); también metástasis a nivel óseo, aunque no es frecuente (Rial et al., 2010). En caso de tórax, se recomienda hacer radiografía lateral derecha, izquierda y dorsoventral; estas tres incidencias permiten localizar el tumor y valorar la existencia de posibles metástasis en esta zona (Keyes et al., 1993; Saura, 2016). Cabe destacar que, si bien este estudio puede presentarse sin particularidades, en un 70 a 80 % de los casos se presenta metástasis al momento del diagnóstico siendo las mismas no visibles (Saura et al., 2016). En relación al estudio ultrasonográfico, Ogilvie y Moore (2008) mencionan que es de mucha utilidad realizar una ecografía abdominal para la detección de anomalías. Esta permite valorar la ecogenicidad y estructura de masas de pequeño tamaño o gran tamaño presentes en el abdomen, efusiones peritoneales y problemas de perfusión y vascularización, en los casos que se cuente con un Doppler. En un trabajo sobre el diagnóstico ecográfico en caninos realizado por Hernández y Palma (2017) se menciona que los nódulos esplénicos de ecogenicidad y tamaño variable son un hallazgo frecuente y poco específico en dicha especie; debiendo realizar un diagnóstico diferencial con hematopoyesis extramedular, hiperplasia nodular, hematoma, infarto, neoplasia infiltrativa como linfoma, MCT, histiocitosis diseminada y sarcoma indiferenciado y enfermedad metastásica. Otro hallazgo que se puede encontrar son masas esplénicas y en este caso el diagnóstico diferencial incluye: lesiones benignas como hiperplasia nodular y hematomas y malignas como HSs, otros sarcomas, neoplasia de células redondas y metástasis. Cabe destacar que tanto para los nódulos como para las masas esplénicas no es posible distinguir si las mismas son benignas o malignas basándose en su aspecto ecográfico. Sumado a esto, se pueden observar también quistes y abscesos esplénicos presentándose como cavidades llenas de líquidos de ecogenicidad variable, siendo los mismos poco frecuentes. Por otra parte, el diagnóstico diferencial que se establece a nivel macroscópico ante la sospecha de HS es hematoma, hemangioma u otros sarcomas de tejidos blandos (Saura et al., 2016). La ecografía también permite

tomar muestras para la citología por PAAF y biopsias ecoguiadas, aunque en el caso del HS hay que tener en cuenta el riesgo de hemorragia que esto conlleva (Spangler y Culbertson, 1992), además de una dispersión de células tumorales por peritoneo (Saura, 2016). Por otra parte, se puede realizar en casos de sospecha de compromiso cardíaco o pericárdico la ecocardiografía (MacEwen, 2001); resultando esencial en la evaluación cardíaca, ya que es la técnica más sensible y menos invasiva para detectar tumores en atrio derecho o pericardio, y/o efusión pericárdica (Rial et al., 2010). Además, se puede complementar el diagnóstico con un electrocardiograma; pudiéndose evidenciar signos de agrandamiento de aurícula derecha, taquicardia o fibrilación auricular, arritmias ventriculares debido a problema esplénico, alternancia isoelectrica e hipovoltaje por efusión pericárdica o pleural (Keyes et al., 1993). Se tiene también los métodos de diagnóstico por imagen avanzado como son el TAC y resonancia magnética pueden ayudar a la constatación del estadio clínico y ver su extensión (Saura, 2016). La tomografía computada se muestra esencial para la estadificación de tumores y la realización de un correcto planteamiento pronóstico y terapéutico (Rial et al., 2010).

La citología por medio de PAAF sobre las masas sólidas no suele ser muy buen método diagnóstico para este tipo de neoplasia debido a que la presencia de sangre supone un obstáculo y no suele diferenciarse demasiado de otros sarcomas de tejidos blandos (Saura, 2016). También se describe como métodos de diagnóstico el estudio del líquido pleural o abdominal, pero solo se logra el diagnóstico citológico en el 25% de los casos, ya que las células tumorales se encuentran muy diluidas (Pintar et al., 2003). En general el líquido obtenido suele ser de carácter hemodiluido, serosanguinolento, a veces incluso puede ser francamente hemorrágico y generalmente no coagula (MacEwen, 2001).

Por otra parte, es imprescindible el estudio histopatológico, mediante el envío de una biopsia insicional, el uso de un sacabocado (Page y Thrall, 2004) o bien tras la extirpación quirúrgica (Saura, 2016) para tumores primarios o metastásicos (MacEwen, 2001). Hay que tener presente que tanto la morfología, la organización histológica, como las características patobiológicas son indistinguibles entre las formas viscerales de la enfermedad que se originan en diferentes localizaciones anatómicas (Gorden et al., 2014). Histológicamente, los tumores son celulares con áreas moderadas a extensas de hemorragia y necrosis. Mientras que morfológicamente, pueden tener un aspecto capilar, cavernoso o sólido (Figura 2) y las células malignas pueden ser muy pleomórficas con características que recuerdan a las observadas en otros sarcomas (Kim et al., 2015); pudiendo parecerse a carcinomas anaplásicos, melanomas malignos o tumores fibrohistiocíticos malignos de alto grado, por lo que además se recomienda realizar inmunohistoquímica (Yoo et al., 2017). La distinción principal es que se observan células tumorales que recubren espacios vasculares irregulares (capilares o sinusoides) llenos de sangre, y expresan proteínas comúnmente asociadas con la diferenciación endotelial (Fosmire et al., 2004).

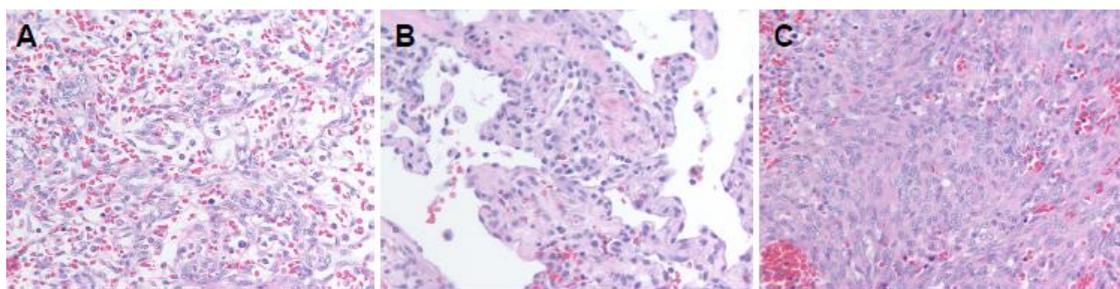


Figura 2. Aspecto histológico del hemangiosarcoma canino. (A) Tipo capilar; (B) Tipo cavernoso; (C) Tipo sólido. Tinción Hematoxilina y Eosina. (Kim et al., 2015) Aumento= 400x.

Si la evaluación histopatológica genera dudas, la inmunohistoquímica adicional es útil para diagnosticar HS, expresándose para marcadores de células endoteliales (Yoo et al., 2017). Según Schultheiss (2004) las muestras teñidas para el antígeno relacionado con el factor VIII permiten una identificación precisa de las células endoteliales. Sumado a esto, la expresión de marcadores endoteliales como CD31 también confiere alta precisión en el diagnóstico de HS.

Tabla 7. Estadificación clínica, sistema TNM de los Hemangiosarcomas (Foale y Demetriou, 2011; Soura, 2016).

T (TAMAÑO)

T0 Sin evidencia de tumor

T1 Tumor < 5cm confinado en el sitio primario

T2 Tumor > 5cm o lesionado, confinado en el sitio primario o con invasión de los tejidos subcutáneos

T3 Tumor infiltrando estructuras adyacentes, incluido el músculo

N (LINFONODOS REGIONALES)

N0 No afectación de linfonodos regionales

N1 Afectación de linfonodos regionales

N2 Afectación de linfonodos a distancia

M (METÁSTASIS A DISTANCIA)

M0 Sin metástasis a distancia

M1 Con metástasis a distancia

ESTADIO CLÍNICO	PARÁMETROS
I	T0/T1, N0, M0
II	T1/T2, N0/N1, M0
III	T2/T3, N0/N1/N2, M1

Tras la identificación del cáncer el siguiente paso es establecer el estadio clínico, para definir un pronóstico y adecuar el tipo de tratamiento (Saura, 2016). La estadificación clínica es capaz de describir la gravedad de la neoplasia basándose en el tamaño o en la extensión del tumor original (primario) y si se ha diseminado en el organismo o no (Clifford et al., 2001). Si bien existen varios sistemas de estadificación; es habitual utilizar el sistema TNM (tumor, linfonodos, metástasis) como forma de clasificación (MacEwen, 2001). En este sistema se utiliza la letra T para hacer referencia al tamaño del tumor primario; la letra N para referirse al grado de diseminación del tumor a los linfonodos cercanos y por último la letra M que indica la presencia o no de metástasis a distancia (Foale y

Demetriou, 2011, Saura, 2016). En la Tabla 7 vemos también como a cada una de las letras se les adjudica un número a razón de reflejar la gravedad que representan las mismas.

4.2.7. Tratamiento

Para hacer un tratamiento correcto, rápido y eficaz, es esencial un diagnóstico precoz, detección de posibles metástasis y evaluación de posibles alteraciones bioquímicas y hematológicas, lo que, por otro lado, posibilita informar al propietario con la mayor precisión posible el pronóstico del animal (Hammer et al., 1993). Para hacerle frente a esta neoplasia según sus diferentes presentaciones clínicas (visceral, cutánea y subcutánea) se dispone de distintas herramientas terapéuticas. Según Saura (2016) y MacEwen (2001) hacen referencia a la cirugía como el tratamiento de elección, complementándose con quimioterapia, ya que esta última contribuye contra el carácter altamente metastásico del HS. Además, mencionan que los protocolos basados en el uso de doxorubicina (DOX), sola o asociada a otros fármacos quimioterapéuticos, como vincristina (VCR), prednisolona, ciclofosfamida (CTX) y metotrexato, son los más utilizados. Otra opción es la quimioterapia metronómica, la cual según los resultados de las estadísticas es la más empleada, como única vía de tratamiento o como quimioterapia postquirúrgica.

Otro aspecto importante a tener en cuenta a la hora de la cirugía es que debido a que el comportamiento biológico del tumor es de tipo agresivo, en general, se deben abordar amplios márgenes quirúrgicos, aunque, hay que estudiar detalladamente cada procedimiento según su localización (Saura, 2016). Para el caso del HS visceral, tomando como ejemplo el esplénico, el protocolo terapéutico consiste en la esplenectomía y el tratamiento quimioterápico del paciente para reducir el progreso de la metástasis y controlar el síndrome paraneoplásico (Albertus, 2011). Dentro de los exámenes colaterales de rutina previos a la cirugía, es importante realizar un coagulograma debido a la posible aparición de CID (Withrow, 2009). Se recomienda monitorizar al paciente tanto durante la intervención y posterior a esta, debido a la aparición de arritmias; debiendo ser tratadas en cuanto aparezcan, aunque no llegan a instaurarse de manera permanente y a las 24-48h desaparecen (Keyes et al., 1993). Es fundamental tener especial precaución de ligar bien los vasos esplénicos para minimizar el riesgo de formación de trombos (Rodríguez, 2022; Saura, 2016). Además, el bazo debe ser extraído del abdomen de manera cuidadosa para evitar la siembra de células tumorales (Rivier y Monnet, 2011) y posteriormente remitido para su evaluación histopatológica. Antes de hacer el envío de dicho órgano al laboratorio, se puede realizar una técnica *in situ*, que, si bien no es precisa, es rápida. La misma consiste en hacer improntas sobre la lesión y esto puede ayudar a visualizar células anormales compatibles con HS (Saura, 2016).

Otra de las opciones que se tienen a la hora de instaurar un tratamiento son los agentes quimioterapéuticos; donde los protocolos más utilizados, la dosificación y el esquema de administración se muestran en la Tabla 8. Según Douglas (2013) los protocolos basados en el empleo de DOX además de lograr mayores

tiempos de supervivencia, son los más empleados actualmente. Se observó que la quimioterapia adyuvante postoperatoria con protocolos que contienen DOX prolonga la sobrevida en caninos (Chun, 2000). Uno de los principales problemas que plantean los diferentes protocolos es la toxicidad por acumulación de DOX a nivel hematológico, gastrointestinal, cardíaco, reacciones alérgicas, entre otras. Rodarski y De Nardi (2004) recomiendan la administración de un antihistamínico como la difenhidramina a dosis de 1 mg/kg por vía IM o EV previa a la administración de DOX; ya que si esta última se administra demasiado rápido puede provocar la liberación de histamina con prurito e hinchazón especialmente de la cara del paciente. El efecto cardiotoxico parece ser irreversible y dosis acumulativa, aunque también causa dicho efecto si se alcanza la concentración máxima en sangre durante la sesión quimioterápica, de ahí que se lleven a cabo infusiones lentas (Saura, 2016), presentando en este último arritmias y paro cardíaco (Rodarski y De Nardi, 2004). Mientras que la toxicidad cardíaca acumulativa se manifiesta también con arritmias e insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a miocardiopatía difusa. Por todo lo mencionado anteriormente está desaconsejado el uso de este agente citostático en pacientes cardiopatas y también se deben incluir controles ecocardiográficos de rutina (Saura, 2016). A nivel gastrointestinal algunos de los efectos secundarios que se observan dentro de las 12 a 24 horas luego de la administración son anorexia, vómitos y diarrea sanguinolenta (Rodarski y De Nardi, 2004).

Por lo general se encuentra que los tiempos de sobrevida para el HS no son tan prolongados, sino más bien bajos (Foale y Demetriou, 2011; Saura, 2016); y lo que se busca es tratar de brindar al paciente calidad de vida (Ogilvie y Moore, 2008). Se ha observado que la aplicación de tratamientos multimodales además de brindar una mejor calidad de vida, se relacionan con mejores tasas de supervivencia y tiempos libre de enfermedad (Berger, 2011; Douglas, 2013). El tiempo medio de sobrevida en pacientes con HSs viscerales tratados únicamente con cirugía es alrededor de 1 a 3 meses; mientras que los tratados con quimioterapia postquirúrgica presentan una supervivencia media de 12 meses (Clifford et al., 2001). Según Foale y Demetriou (2011) los tiempos de sobrevida cuando se combinan ambos tratamientos en un paciente con un estadio II de la enfermedad, no supera los 210 días. Por otra parte, el HS cutáneo es la excepción, ya que, diagnosticado a tiempo, puede presentar tasas de supervivencia de hasta 780 días (Ward et al., 1994). No obstante, en un estudio realizado por Shiu et al. (2011) que incluyó perros con HS subcutáneo e intramuscular, se obtuvo un tiempo medio de supervivencia de 172 días, donde solo el 25 % de los caninos vivió más de 365 días. En lo que respecta a los tiempos de sobrevida en relación a los diferentes protocolos quimioterapéuticos Sorenmo et al. (2004) plantea que la administración de DOX como único agente cada 3 semanas en perros con HS en estadio I, II y III proporciona supervivencias de 257, 210 y 107 días respectivamente; mientras que se describen supervivencias medias de 250, 186 y 87 días para los estadios I, II y III con el empleo de AC. Mientras que en el protocolo VAC se observó una supervivencia media de 145 días en caninos que presentaban HSs en estadio III (Alvarez, Hosoya, Lara-García, Kisseberth y Couto, 2013). Se ha descubierto que la

epirrubicina, un isómero de la DOX, ha mostrado tiempos de supervivencia muy similares, pero los efectos adversos, parecen ser menores (Kim, Liptak, Gall, Monteith y Woods, 2007), pudiendo llegar a ser una buena opción en pacientes cardiopatas. Al día de hoy, si bien existen otros protocolos y combinaciones de drogas, son menos utilizados, ya que ninguno presenta un aumento en el tiempo de sobrevida si se los compara con los protocolos actuales. Un ejemplo podría llegar a ser el DAV que incluye DOX, dacarbacina y VCR (Dervisic, Dominguez, Newman, Cadile y Kitchell, 2011).

Tabla 8. Protocolos de quimioterapia para el hemangiosarcoma en caninos (Adaptado de Chun, 2000; Douglas, 2013; Rodarski y De Nardi, 2004).

Protocolo	Dosis y calendario de administración
DOX	30 mg/m ² EV cada tres semanas (21 días) 4 a 5 tratamientos o ciclos.
AC (DOX + CTX)	Día 1 del ciclo de 21 días: DOX 30 mg/m ² EV el día 1 Día 3 y 6 del ciclo de 21 días: CTX 200- 300 mg/m ² VO o 50-75 mg/m ² VO 4 a 5 tratamientos o ciclos.
VAC I (DOX + CTX + VCR)	Día 1 del ciclo de 21 días: DOX 30 mg/m ² EV + VCR 0,75 mg/m ² EV Día 8 y 15 del ciclo de 21 días: CTX 100-200 mg/m ² EV o 50 mg/m ² VO 6 tratamientos o ciclos. Día 1 al 8 ciclo de 21 días: antibioterapia profiláctica con sulfametoxazol trimetoprim (10 a 20 mg/kg vía oral cada 12 horas).
VAC II (DOX + CTX + VCR)	Día 1 del ciclo de 21 días: DOX 30 mg/m ² EV + CTX 100-200 mg/m ² EV o 50 mg/m ² VO Día 8 y 15 del ciclo de 21 días: VCR 0,75 mg/m ² EV 4 a 6 tratamientos o ciclos. Día 1 al 8 ciclo de 21 días: antibioterapia profiláctica con sulfametoxazol trimetoprim (10 a 20 mg/kg vía oral cada 12 horas).

DOX: Doxorubicina; CTX: Ciclofosfamida; VCR: Vincristina; EV: vía endovenosa; VO: vía oral.

Una alternativa al tratamiento convencional basado en DOX es el uso de quimioterapia metronómica. Según Rodríguez (2022) y Soura (2016) consiste en el uso de quimioterapia oral en dosis bajas de forma continuada, en intervalos regulares y por largos períodos de tiempo. El objetivo principal es inhibir la angiogénesis; actuando de manera más directa y selectiva sobre las células endoteliales, así como sobre las células progenitoras de la médula ósea. Además de tener la capacidad de modular los niveles de factores angiogénicos e inhibitorios (Burton, Mitchell, Thamm, Dow y Biller, 2011). Algunas de las ventajas que estos autores plantean con respecto a la terapia convencional son reducir los efectos adversos y costos económicos del tratamiento. También son capaces de mantener relativamente protegidos el resto de los tipos celulares, puesto que no son tan susceptibles a su efecto. Lana et al. (2007) plantean protocolos empleando drogas como lo son la ciclofosfamida (10-15 mg/m² VO

cada 24 horas) o el clorambucilo (2-4 mg/m² VO cada 48 horas) junto con un AINE del tipo COX-2 a dosis antiinflamatorias.

Existen estudios los cuales muestran a la inmunoterapia con liposomas como una posibilidad de tratamiento adyuvante a considerar en caninos con HS esplénico. Vail et al. (1995) encapsularon en lipomas a un inmunomodulador (tripéptido fosfatidiletanolamina) y observaron que este estimulaba la acción antitumoral de los monocitos y generaba un aumento de la concentración plasmática de TNF-alfa e IL-6, entre otras citocinas. Se inicia con el tratamiento el día 1 del ciclo de 21 días de la quimioterapia a una dosis de 1mg/m² IV. Las dosis posteriores pasan a ser 2 mg/m², aplicándose dos veces por semana, durante 8 semanas consecutivas. Al combinar la terapia con la esplenectomía y el protocolo quimioterapéutico AC se obtuvo una menor incidencia de metástasis y un aumento en los tiempos de sobrevida, con una media de 277 días.

4.2.8. Pronóstico

El pronóstico en estos tumores ha sido clásicamente asociado al tamaño de la masa, la invasión local y a la presencia de metástasis a distancia (Schultheiss, 2004). Es por este motivo que cabe destacar que para este tipo de neoplasia el grado histológico del tumor que nos da el patólogo, no establece el pronóstico de nuestro paciente; a diferencia del estadiaje clínico mediante el sistema TNM que sí está considerado como un factor de pronóstico (Saura, 2016). Además, el pronóstico puede ir de reservado a malo dependiendo de la ubicación del tumor, si hubo o no ruptura del mismo (MacEwen, 2001). En relación a la forma de presentación se observó que los HSs viscerales son más comunes que los cutáneos y se asocian con un peor pronóstico (Schultheiss, 2004); requiriendo múltiples modalidades terapéuticas, en las que la resección quirúrgica es el tratamiento de elección (Daleck y De Nardi, 2016). Mientras que los tumores subcutáneos presentan un pronóstico más favorable en comparación al resto de HSs viscerales, pero el pronóstico es peor en relación a la presentación cutánea (del Castillo y del Portillo, 2014).

5. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

5.1. Objetivo general:

Estudiar la ocurrencia simultánea de MCT cutáneo grado III y HS esplénico en un canino.

5.2. Objetivos específicos:

- a) Analizar la evolución del cuadro clínico para ambos tipos de neoplasia.
- b) Comparar con la bibliografía existente para ver si hay antecedentes de otros casos clínicos en los cuales haya habido ocurrencia simultánea de ambas neoplasias, como fue la evolución, el tratamiento instaurado y la sobrevida para los mismos.

5. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

El 16 de octubre de 2019 se presentó a consulta en el Hospital de Facultad de Veterinaria (UdelaR) "Stewie" (Nº 1837/2019), un canino macho cruza, de 9 años de edad y 32,45 kg de peso vivo; por un posible tumor en el miembro posterior derecho de seis meses de evolución (Figura 3). En la anamnesis se constató que el animal tenía vacunación y desparasitación vigente, su alimentación era a base de ración balanceada premium y carne vacuna, y castrado hacía tres meses. Además, estaba comiendo, tomando agua, orinando y defecando de manera normal.



Figura 3. "Stewie", canino macho, cruza, de 9 años de edad.

El examen físico reveló temperatura rectal de 38,6°C, frecuencia cardíaca de 94 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 respiraciones por minuto, estado de carnes bueno; no observándose ninguna particularidad en el resto de los parámetros evaluados a excepción de piel y subcutáneo. En el examen clínico particular de piel y subcutáneo se observó en la zona lateral del cuarto dedo del miembro posterior derecho una deformación fibrosa alopecica, ulcerada, de 2,0 x 1,5 cm de diámetro, parcialmente adherida a planos profundos, no mostrando presencia de dolor, ni temperatura.

Se realizó PAAF de la lesión para estudio citológico, el cuál fue compatible con MCT poco diferenciado. Sumado a esto, se realizó al paciente una ecografía abdominal y extracción de sangre para hemograma completo, perfil renal y funcional hepático; como tratamiento se le administró prednisolona (1 mg/kg cada 12 horas, VO) y ranitidina (2 mg/kg cada 24 horas, VO). Se observó una regular cantidad de células redondas aisladas con núcleo redondo y escasos gránulos en el citoplasma, evidencia de pleomorfismo, anisocitosis, nucléolos evidentes y una regular cantidad de eosinófilos acompañando (Figura 4).

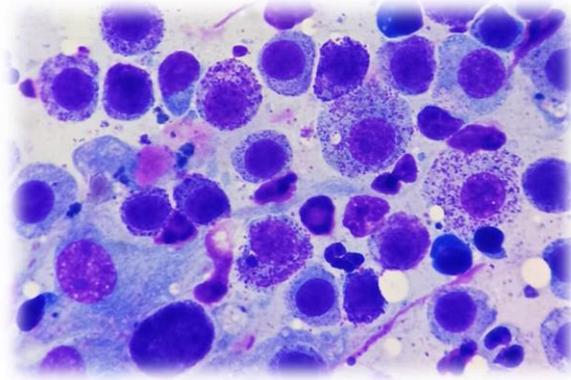


Figura 4. Citología de zona ungueal de miembro posterior derecho, compatible con MCT poco diferenciado. Aumento: 100x.

Teniendo en cuenta el resultado de la citología y el excelente estado de salud del paciente, se decide optar por el tratamiento quirúrgico y se suspende la prednisolona y ranitidina. La cirugía se llevó a cabo el día 28 de octubre del 2019 en una clínica privada, donde el cirujano toma la decisión de remover el tumor y no amputar la falange. Se remite muestra para análisis histopatológico en laboratorio privado y se aguarda por el resultado. Diez días más tarde, se evidencia recidiva de la neoplasia en el cuarto dedo del miembro posterior derecho sobre la cicatriz quirúrgica y zonas aledañas (Figura 5).

El resultado del estudio histopatológico fue brindado el día 11 de noviembre, el cual mostró que se estaba frente a un MCT grado III. En la pieza analizada se observó una neoformación no encapsulada, relativamente bien delimitada, con crecimiento infiltrativo de células pleomórficas, anisocitosis y anisocariosis. Las células eran redondas, poliédricas con moderada a importante cantidad de citoplasma levemente eosinófilo y núcleo oval hiper cromático. Se visualizaban de 2 a 3 mitosis por campo, presencia de células binucleadas, además una cantidad moderada de eosinófilos en toda la neoformación y las células tumorales llegan al borde basal de la muestra.



Figura 5. Recidiva local postquirúrgica en la cuarta falange del miembro posterior derecho.

El día 22 de noviembre el paciente es reintervenido, realizándole la amputación de la tercera y cuarta falange, para de esta manera conservar el miembro, ya que la citología del linfonodo satélite no evidenciaba presencia de metástasis (Figura 6).



Figura 6. Cicatriz quirúrgica en miembro posterior derecho, luego de amputación de tercera y cuarta falange.

En el control de rutina del paciente realizado el día 16 de diciembre del 2019, el miembro posterior derecho luego de la amputación de las 2 falanges, presentó una cicatrización normal, sin signos de recidiva local (Figura 7). No obstante, se evidencia en el estudio ultrasonográfico una lesión hipoeoica y heterogénea en el cuerpo del bazo, de 1,8 x 1,3 cm aproximadamente, con bordes irregulares y difusos. Además de otras dos más pequeñas 1 x 1 cm cuerpo y 0,8 x 0,7 cm en la cabeza del bazo respectivamente. Al tratarse de un MCT de alto grado de malignidad, se decide comenzar tratamiento sistémico con lomustina (70 mg/m², cada 21 días, VO); recibiendo el paciente su primera dosis el día 27 de diciembre, no presentando ningún tipo de efecto secundario.



Figura 7. Imagen del miembro posterior derecho al mes de la reintervención quirúrgica.

En el mes de enero del 2020, la ecografía abdominal seguía mostrando tres lesiones nodulares hipoeoicas en el bazo, con las mismas características que en el estudio ultrasonográfico del mes anterior. El resto de los exámenes colaterales de rutina (hemograma completo, perfil renal y funcional hepático) resultaron sin particularidades por lo que se autoriza al tutor del paciente la administración de la segunda dosis de lomustina.

El seguimiento del paciente en el mes de febrero del 2020 no pudo realizarse; no obstante, la tercera dosis de lomustina fue administrada al paciente.

Para el control de marzo del 2020 la ecografía abdominal mostraba una masa hipoeoica irregular, de 8,5 x 7,0 cm aproximadamente, ubicada a nivel del cuerpo/cola del bazo, con algunas lesiones cavitadas y aspecto heterogéneo, que deformaban la capsula y otra lesión en el cuerpo de este, de 1,0 x 1,0 cm (Figura 8). Se observó también que el peritoneo alrededor de la lesión principal se encontraba reactivo. Frente a estos resultados, se decide realizar la esplenectomía de forma urgente, para prevenir la rotura del bazo y las posibles complicaciones que esto podría llegar a ocasionar al paciente. Tanto la ecocardiografía como el estudio radiológico de tórax pre-quirúrgico, no presentaron particularidades. El día 23 de marzo, se realiza esplenectomía, siendo esta cirugía complicada y cruenta debido a las adherencias que presentaba el bazo a otros órganos.

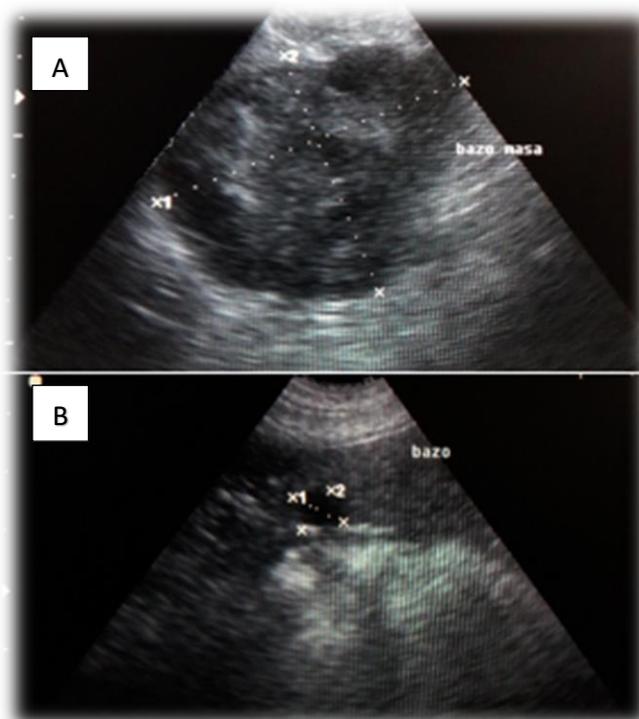


Figura 8. Imagen ultrasonográfica en donde se evidencia lesiones hipoeoicas a nivel del bazo. A) Una de las lesiones se presenta como una masa irregular 8,5 x 7,0 cm aproximadamente, cavitada, de aspecto heterogéneo, ubicada a nivel del cuerpo/cola del bazo. B) La otra lesión aparece con un tamaño de 1,0 x 1,0 cm, ubicada a nivel del cuerpo del bazo.

A comienzos de abril del 2020 el informe histopatológico del bazo confirma que la muestra extraída del canino era compatible con un HS. Se observó que la neoformación se encontraba parcialmente encapsulada, relativamente bien delimitada; presentando un crecimiento sólido de células elongadas a poliédricas con citoplasma eosinófilo y límites celulares poco nítidos. El núcleo de las células era oval vesicular, con la presencia de nucléolos eosinófilos prominentes. Además, se visualizaban múltiples células gigantes multinucleadas, de 3 a 4 figuras de mitosis por campo y múltiples focos de necrosis y hemorragia en la neoformación. Se realizaron estudios colaterales para evaluar el estado del paciente luego de la cirugía. En el estudio ecográfico abdominal se observó un hígado homogéneo sin lesiones, con trama portal conservada y vesícula biliar distendida. No se evidenció presencia de derrame peritoneal, ni signos de linfadenopatías. Mientras que el peritoneo mostró un aspecto reactivo en meso-epigastrio probablemente asociado a la cirugía previa. En la Tabla 9 se observa que el hemograma presentó valores por debajo de los valores de referencia para los glóbulos rojos (3,20 millones por microlitros (mill/ μ l)), el hematocrito (26%) y la hemoglobina (8,2 gramos por decilitros (g/dl)). En lo que respecta a la línea blanca, se evidenció leucocitosis (28.500/ μ l) con neutrofilia (21.090/ μ l); sumado a esto en la lámina se observó anisocitosis marcada, policromasia, presencia de cuerpos de Howell-Jolly y presencia de eritroblastos (23GRN/100GB).

Tabla 9. Valores hematológicos del paciente 15 días posteriores al tratamiento quirúrgico.

	Resultado	Valor de referencia
Hematocrito	26%	37-35%
Hemoglobina	8,2 g/dl	12-18 g/dl
RGR	3,20 mill/ μ l	5,5-8,5 mill/ μ l
VCM	81fl	60-70 fl
CHCM	32 g/dl	32-36 g/dl
Recuento plaquetario	338.000/mm ³	160.000-500.000/mm ³
Fórmula Absoluta:		
Leucocitos	28.500/ μ l	6.000-17.000/ μ l
Neutrófilos Segmentados	21.090/ μ l	3.000-11.400/ μ l
Neutrófilos en Banda	3.990/ μ l	0-3000/ μ l
Linfocitos	1.140/ μ l	150-1.350/ μ l
Monocitos	1.140/ μ l	1.000-4.800/ μ l
Eosinófilos	1.140/ μ l	100-750/ μ l
Basófilos	0/ μ l	Raros
Fórmula Relativa:		
Neutrófilos Segmentados	74%	60-77%
Neutrófilos en Banda	14%	0-3%
Linfocitos	4%	12-30%
Monocitos	4%	3-10%
Eosinófilos	4%	2-10%
Basófilos	0%	Raros

RGR: recuento de glóbulos rojos; VCM: volumen corpuscular medio; CHCM: hemoglobina corpuscular media.

Tabla 10. Perfil bioquímico del paciente 15 días posteriores al tratamiento quirúrgico.

	Resultado	Valor de referencia
Urea	48 mg/dl	21,5-60 mg/dl
Creatinina	1,54 mg/dl	0,8-1,5 mg/dl
FAS (ALP)	181 UI/l	20-156 UI/l
GOT (AST)	56 UI/l	13-32 UI/l
GPT (ALT)	81 UI/l	5-65 UI/l
GGT	7 UI/l	2-10 UI/l
Colesterol	248 mg/dl	150-275 mg/dl
Proteínas Totales	6,5 g/dl	5,4-7,6 g/dl
Albúmina	2,5 g/dl	2,3-4,0 g/dl
Golbulinas Totales	4,0 g/dl	2,1-2,4 g/dl
Bilirrubina Total	0,23 mg/dl	0,0-0,5 mg/dl
Bilirrubina Directa	0,09 mg/dl	0,0-0,2 mg/dl
Glicemia	68 mg/dl	65-130 mg/dl

FAS: fosfatasa alcalina sérica; GOT: glutámico-oxalacética; GPT: glutámico pirúvico transaminasa; GGT: gamma-glutamil transferasa.

La bioquímica sanguínea se mostró levemente por encima de los valores de referencia para las enzimas transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) y glutámico pirúvico transaminasa (GPT), siendo sus valores 56 unidades internacionales por litro (UI/l) y 81 UI/l, respectivamente (Tabla 10). El análisis físico y bioquímico de orina, al igual que el estudio del sedimento, no presentaron particularidades (Tabla 11). Frente a estos resultados el tratamiento instaurado fue suplemento vitamínico y mineral (Hemolitan pet, Vetnil, 100 mg/kg, dos veces al día, VO). En lo que respecta al tratamiento oncológico se suspende la lomustina y se planteó el empleo de DOX (30 mg/m², cada 3 semanas, EV), cuando los valores del hemograma y de la bioquímica sanguínea se encontrasen dentro de la normalidad.

Tabla 11. Análisis físico de orina y estudio del sedimento del paciente 15 días posteriores al tratamiento.

Análisis Físico	Resultado	Valor de referencia
Aspecto	Límpido	
Color	V2	(2-3)
pH	6	(6,5-7,5)
Densidad	1.028	(1.015-1.045)
Estudio del sedimento	Se observan detritos, escasa cantidad de células epiteliales escamosas y muy escasa cantidad de pirocitos.	

V: Vogel

El 29 de abril del 2020 se vuelven a repetir los exámenes colaterales para evaluar si el paciente estaba apto o no para recibir el tratamiento quimioterápico con DOX. En el estudio ecográfico abdominal no se observaron particularidades y el

hemograma mostró una gran mejoría en sus valores. Los glóbulos rojos aumentaron a 4,68 mill/ μ l, la hemoglobina presentó un valor de 11,7 g/dl y el hematocrito aumentó un 10% respecto al hemograma anterior (36%). Los valores de la línea blanca estuvieron dentro de los rangos de normalidad y en la lámina se pasó de una muy marcada a una leve anisocitosis. Las enzimas hepáticas si bien siguieron con valores por encima de lo normal, estos fueron más bajos comparados con el perfil bioquímico anterior; siendo los mismos de 39 UI/l para la GOT y 78 UI/l para la GPT respectivamente. Sumado a esto, se observó un aumento del colesterol que pasó de 248 mg/dl a 306 mg/dl. Por otra parte, tanto el análisis físico y bioquímico de orina como el estudio radiográfico de tórax no presentaron particularidades.

Se realiza la primera dosis de DOX el día 15 de mayo del 2020 y luego de la misma el paciente presentó debilidad, decaimiento, anorexia, vómitos y diarrea. Se instaura tratamiento de soporte, con flúidoterapia (Ringer lactato, 70 ml/kg/día, EV), Ranitidina (2 mg/kg cada 12 horas, EV), Dexametasona (0,2 mg/kg, cada 24 horas, vía subcutánea) y Metoclopramida (1 mg/kg cada 24 horas, EV). Posteriormente al tratamiento quimioterápico con DOX, se evidenció en un hemograma completo, la presencia de una anemia leve y una muy marcada leucocitosis (37,800/ μ l) a predominio de neutrófilos, por lo cual se decide comenzar con un antibiótico de amplio espectro como la Enrofloxacin (5 mg/kg, cada 24 horas, VO por 10 días).

A comienzos de junio del 2020 al canino se le realiza un estudio citológico debido a la presencia de un nódulo dermoepidérmico en región del cuello del lado derecho, de 1,5cm de diámetro, de forma redondeada y consistencia firme; siendo este compatible con un MCT poco diferenciado. Se plantea la posibilidad de comenzar tratamiento con toceranib (2,5 mg/kg, 3 veces por semana, VO), pero al ir desmejorando el estado de salud del paciente, el mismo no pudo ser instaurado. Los últimos días del mes de junio el canino presentó síncope, depresión, debilidad, anorexia, vómitos; realizándose tratamiento de soporte con fluidoterapia, ranitidina, dexametasona y metoclopramida. El tutor al ver que la calidad de vida de su mascota desmejoraba con el transcurso de los días, decide realizar la eutanasia el día 6 de julio del 2020.

5. DISCUSIÓN

El MTC además de ser una de las neoplasias malignas más comunes en el perro (Bostock, 1973), representa alrededor del 7% al 20% de las neoplasias cutáneas de esta especie (Braz et al., 2017). Sumado a esto, se ha descrito que los MCT grado III tienen una capacidad metastásica del 75% y alta recidiva en la mayoría de los casos (Albertus, 2011). Por su parte el HS constituye la principal neoplasia esplénica en perros (Spangler y Culbertson, 1992) y de todos los tumores que tienen asiento en el bazo, dos tercios son HSs (MacEwen, 2001). A su vez, dentro de la patología oncológica canina es uno de los de mayor malignidad, caracterizándose por producir agresivas metástasis y recidivas (Rial, et al., 2010). Por lo que tanto el MCT como el HS debido a su alta ocurrencia y pronóstico variable, son neoplasias de gran relevancia clínica en caninos. No

obstante, es poco común la asociación de ambos en un mismo paciente, existiendo escasa bibliografía que describa la ocurrencia simultánea de los mismos en el perro (Barretto et al., 2019; Tineli et al., 2020).

Algunos de los factores de riesgo que predisponen a un paciente a presentar ambos tipos de neoplasia son la raza, la edad y el sexo. Ambas neoplasias tienen mayor incidencia en razas de gran porte (Daleck y De Nardi, 2016; MacEwen, 2001; White, et al., 2011) y en caninos cruce o sin raza determinada (London y Thamm, 2013; Rech, 2003, Souza et al., 2018). Cabe destacar que, si se toma en cuenta la casuística de los hospitales veterinarios, según Rech (2003) la mayor incidencia en razas cruce, podría deberse a que es más frecuente la atención de perros mestizos que de una raza en particular en dichos centros. En relación a la edad, la literatura también menciona que los perros adultos mayores a 8 años son los más afectados tanto para el MCT como el HS (Dobson y Scase, 2007; Kim et al., 2015; Rech, 2003; Souza et al., 2018; Spangler y Culbertson, 1992). Ambos tumores parecen no tener predilección por el sexo (Gieger et al., 2003; Misdorp, 2004; Nieto, 2009; Rabanal y Ferrer, 2002; Rodríguez, 2022; Saura; 2016; Souza et al., 2018). Sin embargo, para el caso del HS algunos trabajos indican que parecen ser más prevalentes los machos que las hembras a desarrollar este tipo de neoplasia (del Castillo y del Portillo, 2014; Kim et al., 2015; MacEwen, 2001; Schultheiss, 2004). Teniendo estos datos epidemiológicos en cuenta se podría afirmar que dichos factores influyeron en el cuadro clínico presentado por el paciente en estudio, ya que el mismo era un macho cruce, con un peso de 32,45kg (gran porte) y 9 años de edad. Sumado a esto, para ambas neoplasias las localizaciones se corresponden con las halladas en la literatura (Hottendorf y Nielsen, 1967; MacEwen, 2001; Souza et al, 2018; Spangler y Culbertson, 1992). A su vez, Rabanal y Ferrer (2002) mencionan que cuando el MCT se localiza entre los dedos, como en este caso clínico, suele presentar un comportamiento más agresivo.

En relación al aspecto macroscópico del MCT, es coincidente con lo mencionado en la bibliografía caracterizándose por su aspecto alopecico, ulcerado; parcialmente adherido a planos profundos de 2,0 x 1,5 cm de diámetro (Albertus, 2011; Barretto et al., 2019; Bostock, 1973 Braz et al., 2017; Ogilvie y Moore, 2008; Prado et al., 2012). Mientras que a nivel microscópico corresponde a la clasificación histopatológica recomendada en la literatura (Kiupel et al., 2011; Patnaik et al., 1984). El paciente presentaba un MCT grado III (poco diferenciado), siendo estos moderadamente pleomórficos e infiltran o sustituyen tejidos dérmicos o subcutáneos (London y Seguin, 2003). Sumado a esto, presentan un mayor acceso a vasos linfáticos, lo que aumenta la probabilidad de generar metástasis a los linfonodos (Preziosi et al., 2004; Rabanal y Ferrer, 2002). No obstante, no hubo evidencia de presencia de células tumorales en el linfonódulo satélite (poplíteo derecho) en las 2 citologías realizadas al paciente; una al momento del diagnóstico y la otra antes de la reintervención quirúrgica. Para el HS las características microscópicas presentadas por el paciente fueron similares con otros hallazgos que indican proliferación de células endoteliales inmaduras formando espacios vasculares con o sin presencia de células

sanguíneas en su interior, alto índice mitótico, pleomorfismo, invasividad y necrosis (Barretto et al., 2019; Kim et al., 2015).

En concordancia con la literatura el diagnóstico para MCT fue confirmado por exámenes citológicos e histopatológicos (Jones et al., 2000; Nieto, 2009); mientras que el HS solo por histopatología (MacEwen, 2001; Rial et al., 2010), debido a su localización visceral. Además, se pudo observar como el estudio citológico fue coincidente con los resultados obtenidos en el examen histopatológico para el diagnóstico del MCT (Welle et al., 2008; Barretto et al., 2019).

En relación al HS esplénico a menudo los tutores de perros no se dan cuenta de que existe un problema hasta que se da la ruptura de la masa tumoral y se disemina (Rodríguez, 2022). En el presente caso de estudio esto no llegó a suceder debido al seguimiento mensual que se le realizaba al canino, constatando en los estudios colaterales una gran masa tumoral en dicho órgano. De acuerdo a lo planteado por Hernández y Palma, (2017) y Martínez de Merlo et al. (2015) si bien la ecografía abdominal permite la fácil detección de masas o lesiones nodulares en el bazo, el aspecto ecográfico de la neoplasia no permite realizar un diagnóstico definitivo, pues casi todos los diagnósticos diferenciales de neoplasias esplénicas pueden producir hallazgos ecográficos similares; quedando incluidas dentro de estos diferenciales tanto el MCT como el HS. En este caso de estudio las lesiones hipoeoicas halladas a nivel de bazo, se creía podían ser una posible metástasis esplénica producto del MCT y finalmente la anatomía patológica confirmó que se estaba frente a un HS. Teniendo esto en cuenta y según plantea la literatura consultada, una posible solución podría haber sido tomar muestras por PAAF mediante biopsias ecoguiadas, teniendo en cuenta el riesgo de hemorragia o degranulación mastocítica que esto podría haber causado (Blackwood et al., 2012; Spangler y Culbertson, 1992).

Debido a la alta capacidad de diseminación y malignidad que presentan ambas neoplasias resulta de suma importancia instaurar un tratamiento asociando la cirugía a protocolos de quimioterapia, con el fin de prolongar y ofrecer calidad de vida a los pacientes con enfermedad controlada.

En lo que respecta al tratamiento quirúrgico para el MCT, no mostró efectividad la remoción del tumor sin amputación de la falange afectada, observándose signos de recidiva local 10 días después de esta; ya que no fue posible lograr amplios márgenes quirúrgicos debido a la localización que presentaba el tumor, quedando reflejado en el estudio histopatológico. Para evitar esto es que la literatura recomienda que la cirugía se realice con amplios márgenes de seguridad (laterales y profundos) de 2 a 3 cm como mínimo, ya que son tumores muy infiltrativos y difíciles de extirpar de manera completa si no se respetan estas dimensiones (Garret, 2014; Gross et al., 2005; Prado et al., 2012). Cuando la extirpación del tumor es incompleta, según Ríos (2008) se debería proceder a realizar una segunda intervención quirúrgica o aplicar radioterapia. En Uruguay no existen centros de radioterapia para animales, por lo que al no haber evidencia de metástasis a nivel del linfonodo satélite previo a la reintervención,

la amputación de la tercera y cuarta falange demostró haber tenido buen resultado, permitiendo al paciente conservar el miembro posterior derecho.

Al tratarse de un MCT grado III y en coincidencia con lo planteado por de Moura et al. (2019) se instauró tratamiento quimioterápico con lomustina, donde el paciente recibió 3 dosis de 70 mg/m² cada una, administrada VO, cada 21 días de diciembre 2019 a marzo 2020. No se observaron efectos adversos en el paciente con la administración de la misma, pero se suspendió su administración debido a los trastornos observados en el hemograma y en la bioquímica sanguínea luego de la escisión quirúrgica del bazo.

La cirugía para Ogilvie y Moore (2008) es el tratamiento de elección para todos los tumores esplénicos, excepto para el linfoma. Los hallazgos en el paciente a la hora de la cirugía fueron similares a los descritos por MacEwen (2001), ya que el HS se encontraba adherido a órganos y estructuras adyacentes, lo que podía haber llevado a una posible diseminación tumoral anterior y posterior al tratamiento quirúrgico. De hecho, se asume que el 80% de los perros con HS presentan metástasis en el momento del diagnóstico (Soura, 2016) y muchas veces esto no se refleja en los estudios colaterales. Un ejemplo claro de esto es que muchas veces las radiografías de tórax se presentan sin particularidades, sin embargo, existe la presencia de micrometástasis, ya que los pulmones son el sitio afectado con mayor frecuencia (Yamamoto et al., 2013).

Por otra parte, Foale y Demetriou (2011), destacan la importancia de la supervisión postoperatoria por signos de shock, hemorragia, coagulopatía y arritmias ventriculares. En este caso de estudio solo se presentó en el postoperatorio una hipotermia severa, como signo a destacar.

En estudios colaterales posteriores al abordaje quirúrgico, se evidenció anemia, leucocitosis con neutrofilia y diferentes alteraciones poco específicas en la bioquímica sanguínea. Estos hallazgos son coincidentes con la literatura consultada (Foale y Demetriou, 2011; Hammond y Pesillo, 2008; London y Thamm, 2013; Pintar et al., 2003; Rial et al., 2010). Además, para London y Thamm (2013), la neutrofilia es el primer cambio reflejado en el recuento de glóbulos blancos producto a la respuesta inflamatoria, al menos durante los primeros 3 meses, para luego decrecer y el predominio pasa a ser de los linfocitos. Sumado a esto, mencionan cerca del 80% de los casos de HSs presentan también trombocitopenia marcada, si bien esto no ocurrió en este caso de estudio.

El tratamiento quimioterápico para el HS se llevó a cabo con DOX, presentándose anorexia, vómitos y diarrea como efectos secundarios posteriores a su administración (Rodarski y De Nardi, 2004); motivo por el cual el tutor se negó a seguir con el mismo.

Se observa una reaparición del MTC a nivel del cuello, tras un período libre de enfermedad de 6 meses; pero esta vez ningún tratamiento pudo instaurarse debido a que la salud del paciente no lo permitió. Existen algunos trabajos en los que se ha recomendado el uso de fosfato de toceranib como terapia

antiangiogénica una vez finalizados los protocolos de quimioterapia basados en DOX. Según Sabattini y Bettini (2009) la mayoría de HSs caninos expresan el c-kit y el factor VEGFR2. Ambos pueden ser inhibidos por el fosfato de toceranib y el bloqueo de estas vías puede ralentizar el crecimiento tumoral. Si bien hay ausencia de literatura científica que demuestre su beneficio clínico al día de hoy Carbonell, Jiménez, Guerrero y Borrego (2016), al emplear la combinación del tratamiento quirúrgico, el protocolo con DOX y luego una terapia antiangiogénica con fosfato de toceranib (2,5 mg/kg, 3 veces a la semana, por 6 meses) para HS retroperitoneales; observaron un tiempo libre de enfermedad de 510 días posteriores al diagnóstico y evidenciaron un tiempo de sobrevida de hasta 6 meses con un protocolo con DOX y fosfato de toceranib. Estas combinaciones de protocolos podrían llegar a ser empleadas para tratar de manera conjunta ambos tipos de neoplasia.

En lo que respecta a los tiempos de supervivencia para el caso del MCT grado III la bibliografía menciona una sobrevida promedio de hasta 4 meses (Kiupel et al., 2011). También se plantea que para este grado histopatológico el tratamiento debe ser combinando diferentes terapias, ya que los perros que son tratados sólo con cirugía tienen una supervivencia pobre a largo plazo (Hay y Larson, 2019). En el paciente se aplicó la cirugía en asociación con lomustina (3 dosis), manteniendo al animal libre de la enfermedad por 8 meses. No obstante, hay autores que plantean que las recidivas utilizando la lomustina como único agente quimioterapéutico se observan luego de los 10 meses en perros con MCT metastático en estadio II y III (Bavcar et al., 2017; Hay y Larson, 2019; Ríos, 2008). Para el caso del HS el tiempo de sobrevida en general es demasiado bajo, siendo menor al 10% a los 365 días; mientras que un paciente con un estadio II de la enfermedad, no supera los 210 días con tratamiento quirúrgico y quimioterápico (Foale y Demetriou, 2011). Al igual que el MCT se deben de asociar diferentes tratamientos para obtener mejores resultados. Según Berger (2011) y Martins et al. (2013), la esplenectomía debe ir acompañado de algún protocolo quimioterápico con el fin de obtener una mejor calidad de vida y a su vez extender la probabilidad de supervivencia en aquellos pacientes en los que la enfermedad se tenga controlada. El paciente en estudio recibió solo una dosis de DOX, debido a los efectos adversos que se presentaron posteriores a su administración. Por este motivo no se pudo evaluar la eficacia del tratamiento quimioterápico como adyuvante y cómo este podría haber influido en la supervivencia del animal. Por su parte, Wang et al. (2020) mencionan que aún después de la esplenectomía, el 50% de los animales postquirúrgicos y con quimioterapias no logran sobrevivir a los primeros meses. La literatura también menciona que el empleo de DOX cada 3 semanas en perros en diferentes estadios de la enfermedad proporciona supervivencias que van desde los 107 a los 257 días (Sorenmo et al., 2004). Estos datos se vieron reflejados en este paciente, ya que luego de los tratamientos instaurados para combatir el avance de la enfermedad, su sobrevida fue de aproximadamente 90 días y su calidad de vida fue desmejorando conforme pasaba el tiempo.

Según lo constatado en este caso clínico y en concordancia plena con lo planteado con Barreto et al. (2019), es de suma importancia para poder brindar una mejor calidad de vida y prolongar así la sobrevida de los pacientes, el trabajo en conjunto de las diferentes áreas de la medicina veterinaria (clínicos, oncólogos, cirujanos y anatomopatólogos), apoyados en los estudios citológicos e histopatológicos, resulta esencial a la hora de instaurar un adecuado tratamiento.

6. CONCLUSIONES

Un diagnóstico precoz junto con la instauración de un tratamiento rápido y acertado tanto para el MCT como para el HS, mejora el pronóstico del paciente; brindándole una mejor calidad de vida y prolongando así su sobrevida.

El seguimiento clínico periódico, más los análisis colaterales de rutina en los pacientes oncológicos resultan de vital importancia; permitiendo detectar de forma temprana recidivas, metástasis y/o cualquier otra circunstancia que agrave la condición del paciente.

El tratamiento quirúrgico en primera instancia es la mejor opción tanto para el MCT como para HS en la mayoría de los casos. No obstante, debe asociarse a la quimioterapia coadyuvante, siempre y cuando el estado de salud del paciente lo permita.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Albertus, J. C. C. (2011). *Oncología veterinaria*. Zaragoza: Servet.
- Aupperle, H., Kehl, A., Laik, C., Loesenbeck, G., y Galián, M. (2011). El diagnóstico del mastocitoma canino. *Argos: Informativo Veterinario*, (132), 72-73.
- Alvarez, F. J., Hosoya, K., Lara-Garcia, A., Kisseberth, W., y Couto, G. (2013). VAC protocol for treatment of dogs with stage III hemangiosarcoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 49(6), 370-377.
- Barretto, M. L. D. M., Dias, R. F. F., Gonçalves, S. R. F., Silva, Ó. P. D., Feitosa, R. O., Silva, S. C. G., ... Oliveira, A. A. D. F. (2019). Ocorrência simultânea de hemangiossarcoma e mastocitoma de grau II em cão da raça Pitbull. *Acta Scientiae Veterinariae*, 47(1), 397.
- Bavcar, S., De Vos, J., Kessler, M., De Fornel, P., Buracco, P., Murphy, S., ... Argyle, D. J. (2017). Combination toceranib and lomustine shows frequent high grade toxicities when used for treatment of non-resectable or recurrent mast cell tumours in dogs: A European multicentre study. *The Veterinary Journal*, 224, 1-6.
- Berger, A., (2011). *Hemangiosarcoma canino*. Recuperado de <http://oncologiavet.blogspot.com/2011/04/hemangiosarcoma-canino.html>
- Blackwood, L., Murphy, S., Buracco, P., De Vos, J.P., De Fornel-Thibaud, P., Hirschberger, J., y Argyle, D.J. (2012). European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(3), e1-e29.
- Bostock, D. E. (1973). The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 14(1), 27-40.
- Braz, P. H., Haniu, A. E. C. J., de Souza, A. I., y Brum, K. B. (2017). Epidemiologia do mastocitoma em cães em uma região do Mato Grosso do Sul. *Pubvet*, 11, 0947-1073.
- Burton, J. H., Mitchell, L., Thamm, D. H., Dow, S. W., y Biller, B. J. (2011). Low-dose cyclophosphamide selectively decreases regulatory T cells and inhibits angiogenesis in dogs with soft tissue sarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(4), 920-926.
- Carbonell-Rosselló, G., Jiménez-Peláez, M., Guerrero-Pérez, I., y Borrego-Massó, J. F. (2016). Tratamiento quirúrgico y quimioterápico adyuvante en un caso de hemangiosarcoma retroperitoneal en el perro. *Clinica veterinaria de pequeños animales AVEPA*, 36, 23-27.
- Carpenter, J. L., Andrews, L. K., y Holzworth, J. (1987). Tumors and tumor-like lesions. *Diseases of the Cat: Medicine and Surgery*, 1, 527-538.

- Cemazar, M., Tamzali, Y., Sersa, G., Tozon, N., Mir, L. M., Miklavcic, D., ... Teissie, J. (2008). Electrochemotherapy in veterinary oncology. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(4), 826-831.
- Chun, R. (2000). Hemangiosarcoma. *Selecciones Veterinaria. Intermédica*, 8 (3), 301-306.
- Clifford, C. A., Hughes, D., Beal, M. W., Mackin, A. J., Henry, C. J., Shofer, F. S., y Sorenmo, K. U. (2001). Plasma vascular endothelial growth factor concentrations in healthy dogs and dogs with hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(2), 131-135
- Cooper, M., Tsai, X., y Bennett, P. (2009). Combination CCNU and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumours: 57 cases. *Veterinary and Comparative Oncology*, 7(3), 196-206.
- Couto, C. G. (2010). Neoplasias específicas em cães e gatos. En R.W Nelson y C.G. Couto CG, *Medicina interna de pequenos animais* (4ª ed., pp. 1197-1210). Rio de Janeiro: Elsevier.
- Daleck, C. R., y De Nardi, A. B. (2016). Hemangiosarcomas. En *Oncologia em cães e gatos* (pp.776-796). São Paulo: Editora Roca.
- de Merlo, E. M. M. (2000). Mastocitoma cutáneo canino: un reto para el veterinario. *Profesión veterinaria*, 12(47), 6-13.
- de Moura, J. A., Costa, M., Monteiro, C. L. B., y da Costa Sousa, N. (2019). Acompanhamento clínico e hematológico de paciente com mastocitoma canino submetido a quimioterapia e eletroquimioterapia. Relato de caso. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*, 13(2), 252-265.
- de Ridder, T. R., Campbell, J. E., Burke-Schwarz, C., Clegg, D., Elliot, E. L., Geller, S., ... Reddell, P. (2021). Randomized controlled clinical study evaluating the efficacy and safety of intratumoral treatment of canine mast cell tumors with tigilanol tiglate (EBC-46). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(1), 415-429.
- del Castillo, N. (2018, Agosto). *Mastocitoma cutáneo*. En *Primer Congreso Latinoamericano de Oncología Veterinaria* (pp. 45-83), Mar del Plata.
- del Castillo Magán, N., y del Portillo Miguel, I. (2014). Revisión del hemangiosarcoma canino. *Argos: Informativo Veterinario*, (155), 46-50.
- Dervisis, N. G., Dominguez, P. A., Newman, R. G., Cadile, C. D., y Kitchell, B. E. (2011). Treatment with DAV for advanced-stage hemangiosarcoma in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(3), 170-178.

- Dobson, J. M., y Scase, T. J. (2007). Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumours in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 48(8), 424-431.
- Doliger, S. (2003). Falta en título del capítulo. En *Vade-mecum de cancérologie vétérinaire* (pp. 132-139). París: Éditions MED'COM.
- Douglas, H. T. (2013). Hemangiosarcoma. En S.J. Withrow, R. Page, y D.M. Vail, *Small animal clinical oncology* (5ª ed., pp. 679-688). St. Louis: Elsevier.
- Ettinger, S. J., y Feldman, E. C. (2007). *Tratado de Medicina interna veterinaria, enfermedades del perro y el gato*. Madrid: Elsevier.
- Elliott, J. (2014). Clinical evaluation of small animal cancer patients. *In Practice*, 36(5), 218-228.
- European Medicines Agency. (2020). *Stelfonta summary of product characteristics*. Recuperado de <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/smpc-advisory-group>
- Foale, R., y Demetriou, J. (2011). *Oncología de pequeños animales*. Barcelona: Elsevier.
- Fontes Silva, M. N. (2018). *Mastocitoma canino* (Tesis de grado). Facultad de Veterinaria, Udelar, Montevideo.
- Fosmire, S. P., Dickerson, E. B., Scott, A. M., Bianco, S. R., Pettengill, M. J., Meylemans, H., ... Modiano, J. F. (2004). Canine malignant hemangiosarcoma as a model of primitive angiogenic endothelium. *Laboratory Investigation*, 84(5), 562-572.
- Furlani, J. M., Daleck, C. R., Vicenti, F. A. M., De Nardi, A. B., Pereira, G. T., Santana, Á. E., ... da Silva, L. A. F. (2008). Mastocitoma canino: estudo retrospectivo. *Ciência Animal Brasileira*, 9(1), 242-250.
- Gárate Machuca, C. A. (2017). *Clasificación de los tumores cutáneos, en caninos atendidos en la Clínica Veterinaria FMVZ-UCE mediante estudio histopatológico y su relación con el examen citológico* (Bachelor's thesis, Quito: UCE).
- Garrett, L. D. (2014). Canine mast cell tumors: diagnosis, treatment, and prognosis. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 5, 49-58.
- Gieger, T. L., Theon, A. P., Werner, J. A., McEntee, M. C., Rassnick, K. M., y DeCock, H. E. (2003). Biologic behavior and prognostic factors for mast cell tumors of the canine muzzle: 24 cases (1990–2001). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(5), 687-692.

- Gorden, B. H., Kim, J. H., Sarver, A. L., Frantz, A. M., Breen, M., Lindblad-Toh, K., ... Dickerson, E. B. (2014). Identification of three molecular and functional subtypes in canine hemangiosarcoma through gene expression profiling and progenitor cell characterization. *The American Journal of Pathology*, 184(4), 985-995.
- Gross, T. L., Ihrke, P. J., Walder, E. J., y Affolter, V. K. (2005). Epidermal tumors. En *Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis* (pp. 562-597). Ames: John Wiley & Sons.
- Hammer, A. S., Bailey, M. Q., y Sagartz, J. E. (1993). Retrospective assessment of thoracic radiographic findings in metastatic canine hemangiosarcoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 34(4), 235-238.
- Hammer, A. S., Couto, C. G., Filppi, J., Getzy, D., y Shank, K. (1991). Efficacy and toxicity of VAC chemotherapy (vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide) in dogs with hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 5(3), 160-166.
- Hammond, T. N., y Pesillo-Crosby, S. A. (2008). Prevalence of hemangiosarcoma in anemic dogs with a splenic mass and hemoperitoneum requiring a transfusion: 71 cases (2003–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(4), 553-558.
- Hahn, K. A., Oglivie, G., Rusk, T., Devauchelle, P., Leblanc, A., Legendre, A., ... Hermine, O. (2008). Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(6), 1301-1309.
- Hay, J. K., y Larson, V. S. (2019). Lomustine (CCNU) and prednisone chemotherapy for high-grade completely excised canine mast cell tumors. *The Canadian Veterinary Journal*, 60(12), 1326.
- Hernández Pérez, Y. L., y Palma Díaz, A. J. (2017). *Diagnóstico ecográfico en caninos en la clínica veterinaria de especialidades de salud animal-León y Chinandega en el periodo comprendido octubre 2016 2016-abril 2017* (Tesis doctoral). Escuela de Ciencias Agrarias y Veterinarias, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León.
- Henry, C.J., y Higginbotham, M.L., (2009). *Cancer Management in Small Animal Practice-E-Book*. Missouri. Elsevier Health Sciences.
- Heredia, R., Perales, R., Chavera, A., y Tabacchi, L. (2015). Frecuencia y clasificación histopatológica del mastocitoma canino en la casuística (periodo 2000-2006) de un laboratorio de histopatología veterinaria, Lima, Perú. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 26(4), 712-718.
- Horta, R., Lavallo, G., Costa, M., Moura, L., Marcinowska, A., y Araújo, R. (2017). Resultado de la quimioterapia adyuvante con lomustina, vinblastina y clorambucilo en el manejo del tumor de mastocitos caninos de riesgo alto

- a intermedio. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 69 (6), 1426-1436.
- Hottendorf, G. H., y Nielsen, S. W. (1967). Pathologic survey of 300 extirpated canine mastocytomas. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A*, 14(3), 272-281.
- Inai, T., Mancuso, M., Hashizume, H., Baffert, F., Haskell, A., Baluk, P., ... McDonald, D. M. (2004). Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in cancer causes loss of endothelial fenestrations, regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts. *The American Journal of Pathology*, 165(1), 35-52.
- Isotani, M., Ishida, N., Tominaga, M., Tamura, K., Yagihara, H., Ochi, S., ... Bonkobara, M. (2008). Effect of tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate on mast cell tumors in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(4), 985-988.
- Jones, T. C., Hunt, R. D., y King, N. W. (2000). A pele e seus apêndices. En *Patologia Veterinária* (6ª ed. pp. 831-886). São Paulo: Manole.
- Keyes, M. L., Rush, J. E., de Moraes, H. S. A., y Couto, C. G. (1993). Ventricular arrhythmias in dogs with splenic masses. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 3(1), 33-38.
- Kim, J. H., Graef, A. J., Dickerson, E. B., y Modiano, J. F. (2015). Pathobiology of hemangiosarcoma in dogs: research advances and future perspectives. *Veterinary Sciences*, 2(4), 388-405.
- Kim, J. H., Kim, H. J., Kim, D. H., Yim, J. H., Lee, S. J., Park, K. H., y Yoon, H. Y. (2016). Successful response to imatinib in two dogs with inoperable grade III infiltrating mast cell tumours: a case report. *Veterinární medicína*, 61(8), 467-473.
- Kim, S. E., Liptak, J. M., Gall, T. T., Monteith, G. J., y Woods, J. P. (2007). Epirubicin in the adjuvant treatment of splenic hemangiosarcoma in dogs: 59 cases (1997–2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231(10), 1550-1557.
- Kiupel, M., Webster, J. D., Bailey, K. L., Best, S., DeLay, J., Detrisac, C. J., ... Miller, R. (2011). Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Veterinary Pathology*, 48(1), 147-155.
- Kiupel, M., y Camus, M. (2019). Diagnosis and prognosis of canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 49(5), 819-836.
- Lamerato-Kozicki, A. R., Helm, K. M., Jubala, C. M., Cutter, G. C., y Modiano, J. F. (2006). Canine hemangiosarcoma originates from hematopoietic

- precursors with potential for endothelial differentiation. *Experimental hematology*, 34(7), 870-878.
- Lana, S., U'ren, L., Plaza, S., Elmslie, R., Gustafson, D., Morley, P., y Dow, S. (2007). Continuous low-dose oral chemotherapy for adjuvant therapy of splenic hemangiosarcoma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(4), 764-769.
- Leifer, C. E., Peterson, M. E., Matus, R. E., y Patnaik, A. K. (1985). Hypoglycemia associated with nonislet cell tumor in 13 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 186(1), 53-55.
- London, C. A., Malpas, P. B., Wood-Follis, S. L., Boucher, J. F., Rusk, A. W., Rosenberg, M. P., ... Michels, G. M. (2009). 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. *Clinical Cancer Research*, 15(11), 3856-3865.
- London, C. A., y Seguin, B. (2003). Mast cell tumors in the dog. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 33(3), 473-489.
- London, C., y Thamm, D. (2013). Mast Cell Tumors En R. Page, D. Vail, S. Withrow, *Small Animal Clinical Oncology* (pp. 335-355). London: Elsevier.
- MacEwen, E. G. (2001). Miscellaneous tumors. *Small Animal Clinical Oncology*, 3, 639-646.
- Madrigal, I. L., y López, H. S. (1998). Farmacología clínica de los antihistamínicos. *Veterinaria México*, 29(4), 369.
- Martínez de Merlo, E., Pérez, D., Arconada, L., y Arenas, C. (2015). *Manual Práctico de Oncología en Pequeños Animales*. Madrid: Axón Comunicación.
- Martins, B. D. C., Torres, B. B. J., Rodriguez, A. A. M., Gamba, C. O., Cassali, G. D., Lavalle, G. E., ... Melo, E. G. (2013). Clinical and pathological aspects of multicentric hemangiosarcoma in a Pinscher dog *Sinais neurológicos multifocais devido ao hemangiossarcoma multicêntrico em um cão Pinscher: aspectos clínicos e patológicos*. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 65(2), 322-328.
- Maruyama, H., Watari, T., Miura, T., Sakai, M., Takahashi, T., Koie, H., ... Tokuriki, M. (2005). Plasma thrombin-antithrombin complex concentrations in dogs with malignant tumours. *Veterinary Record*, 156(26), 839-839.
- Misdorp, W. (2004). Mast cells and canine mast cell tumours. A review. *Veterinary Quarterly*, 26(4), 156-169.

- Mochizuki, H., Motsinger-Reif, A., Bettini, C., Moroff, S., y Breen, M. (2017). Association of breed and histopathological grade in canine mast cell tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(3), 829-839.
- Modiano, J., Ritt, G. M., Breen, M., y Breen, T. (2008). *Canine Hemangiosarcoma-The Road from Despair to Hope*. Recuperado de <http://salukiclub.org/uploads/3/5/0/5/3505432/hemangiosarcoma.pdf>
- Moroz, L. R., y Schweigert, A. (2007). Hemangiossarcoma em cão. *Revista Campo Digital*, 2(1), 50-55.
- Mujica, P. C., Bustamante, M., Bascuñan, L., y Sanhueza, V. (2021). Efectividad del tratamiento de mastocitoma cutáneo múltiple de alto grado usando un inhibidor de tirosina quinasa y vinblastina: reporte de caso. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 32(5), e16659.
- Natividade, F. S., Castro, M. B., Silva, A. S., Oliveira, L. B. D., McManus, C. M., y Galera, P. D. (2014). Análise de sobrevida e fatores prognósticos de cães com mastocitoma cutâneo. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 34, 874-884.
- Nieto Ruiz de Zárate, A. I. (2009). Diferencias en la determinación del grado de malignidad entre las citologías y las biopsias en los mastocitomas caninos. *Clínica veterinaria de pequeños animales*, 29(3), 0159-163.
- Ogilvie, G. K., y Moore, A. S. (2008). *Manejo del paciente canino oncológico: guía práctica para una atención compasiva*. Buenos Aires: Intermédica.
- Olsen, J. A., Thomson, M., O'Connell, K., y Wyatt, K. (2018). Combination vinblastine, prednisolone and toceranib phosphate for treatment of grade II and III mast cell tumours in dogs. *Veterinary Medicine and Science*, 4(3), 237-251.
- Page, R. L., y Thrall, D. E. (2004). Sarcomas de tecidos moles e hemangiossarcomas. En (5ª ed., pp. 561-568). *Tratado de medicina interna veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan SA.
- Palma, H. E., Martins, D. B., Basso, P. C., Amaral, A. S. D., Teixeira, L. V., y Lopes, S. T. D. A. (2009). Mastocitoma cutâneo canino: revisão. *MEDVEP. Revista científica de Medicina Veterinaria*, 7(23), 523-528.
- Paoloni, M. C., y Khanna, C. (2007). Comparative oncology today. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(6), 1023-1032.
- Patnaik, A. K., Ehler, W. J., y MacEwen, E. G. (1984). Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Veterinary Pathology*, 21(5), 469-474.

- Pintar, J., Breitschwerdt, E. B., Hardie, E. M., y Spaulding, K. A. (2003). Acute nontraumatic hemoabdomen in the dog: a retrospective analysis of 39 cases (1987–2001). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39(6), 518-522.
- Prado, A., Leão, D. A., Ferreira, A., Machado, C., y Maria, D. A. (2012). Mastocitoma em cães: Aspectos clínicos, histopatológicos e tratamento. *Enciclopédia Biosfera*, 8(14), 21-51.
- Preziosi, R., Morini, M., y Sarli, G. (2004). Expression of the KIT protein (CD117) in primary cutaneous mast cell tumors of the dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 16(6), 554-561.
- Prymak, C., McKee, L. J., Goldschmidt, M. H., y Glickman, L. T. (1988). Epidemiologic, clinical, pathologic, and prognostic characteristics of splenic hemangiosarcoma and splenic hematoma in dogs: 217 cases (1985). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 193(6), 706-712.
- Rebhun, R. B., y Thamm, D. H. (2010). Multiple distinct malignancies in dogs: 53 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 46(1), 20-30.
- Rabanal, R., y Ferrer, L. (2002). Mast cell tumours: From the molecular biology to the clinic (pp.11-26). En *Proceeding of the ISVD Meeting*, Nice.
- Rech, R. R. (2003). *Mastócitos em condições normais e Patológicas com ênfase em Mastocitomas de cães* (Tesis de maestría). Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Santa Maria.
- Reynolds, B. D., Thomson, M. J., O'Connell, K., Morgan, E. J., y Gummow, B. (2019). Patient and tumour factors influencing canine mast cell tumour histological grade and mitotic index. *Veterinary and Comparative oncology*, 17(3), 338-344.
- Rial, J., Nieto, D., Marvá, N., y Torrubia, I. (2010). Tomografía computerizada en un caso clínico de hemangiosarcoma cutáneo con patrón de distribución atípico. *Clínica veterinaria de pequeños animales*, 30(3), 185-189.
- Ríos, A. (2008). Mastocitoma canino y felino. *Clínica veterinaria de pequeños animales*, 28(2), 135-142.
- Rivier, P., y Monnet, E. (2011). Use of a vessel sealant device for splenectomy in dogs. *Veterinary Surgery*, 40(1), 102-105.
- Rodarski, S., y De Nardi, A. B. (2004). *Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos*. Curitiba: Editora Maio.
- Rodríguez Vera, L. A. (2022). *Presentación clínica del Hemangiosarcoma (HSA) en caninos y sus tratamientos* (Bachelor's thesis, BABAHOYO: UTB, 2022).

- Ruoslahti, E. (2002). Specialization of tumour vasculature. *Nature Reviews Cancer*, 2(2), 83-90.
- Sabattini, S., Scarpa, F., Berlato, D., y Bettini, G. (2015). Histologic grading of canine mast cell tumor: is 2 better than 3?. *Veterinary Pathology*, 52(1), 70-73.
- Sabattini, S., y Bettini, G. (2009). An immunohistochemical analysis of canine haemangioma and haemangiosarcoma. *Journal of Comparative Pathology*, 140(2-3), 158-168.
- Saura, B. B., de Jalón Ciércoles, J. A. G., Fabián, M. C. A., y del Ojo, P. C. (2016). Hemangiosarcoma canino: revisión bibliográfica y estudio de casos (Trabajo fin de grado). Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza.
- Scavelli, T. D., Patnaik, A. K., Mehlhaff, C. J., y Hayes, A. A. (1985). Hemangiosarcoma in the cat: retrospective evaluation of 31 surgical cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 187(8), 817-819.
- Schultheiss, P. C. (2004). A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiosarcoma and hemangiomas in domestic animals. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 16(6), 522-526.
- Shiu, K. B., Flory, A. B., Anderson, C. L., Wypij, J., Saba, C., Wilson, H., ... y Chun, R. (2011). Predictors of outcome in dogs with subcutaneous or intramuscular hemangiosarcoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 238(4), 472-479.
- Shor, S., Helfand, S. C., Gorman, E., y Löhr, C. V. (2009). Diagnostic exercise: epithelioid hemangiosarcoma mimicking metastatic prostatic neoplasia in a dog. *Veterinary Pathology*, 46(3), 548-552.
- Śmiech, A., Ślaska, B., Łopuszyński, W., Jasik, A., Bochyńska, D., y Dąbrowski, R. (2018). Epidemiological assessment of the risk of canine mast cell tumours based on the Kiupel two-grade malignancy classification. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60(1), 1-9.
- Smith, A. N. (2003). Hemangiosarcoma in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 33(3), 533-552.
- Sorenmo, K. U., Baez, J. L., Clifford, C. A., Mauldin, E., Overley, B., Skorupski, K., ... Shofer, F. (2004). Efficacy and toxicity of a dose-intensified doxorubicin protocol in canine hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(2), 209-213.
- Souza, A. C. F., Pascoli, A. L., Ferreira, M. G., Reis Filho, N. P., Silva, I. C., Santos, R. R., ... y Nardi, A. B. D. (2018). Mastocitoma cutâneo canino:

- estudo retrospectivo dos casos atendidos pelo Serviço de Oncologia do Hospital Veterinário da FCAV-Unesp, Campus Jaboticabal, de 2005 a 2015. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 38, 1808-1817.
- Spangler, W. L., y Culbertson, M. R. (1992). Prevalence, type, and importance of splenic diseases in dogs: 1,480 cases (1985-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200(6), 829-834.
- Takahashi, T., Kadosawa, T., Nagase, M., Matsunaga, S., Mochizuki, M., Nishimura, R., y Sasaki, N. (2000). Visceral mast cell tumors in dogs: 10 cases (1982–1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216(2), 222-226.
- Tamlin, V. S., Bottema, C. D., Woolford, L., Dobson, E. C., Kessell, A. E., y Peaston, A. E. (2022). Canine mast cell tumours part I: Clinical and survival outcomes. *Veterinary Medicine and Science*, 8(4), 1409-1420.
- Tamlin, V. S., Bottema, C. D. K., y Peaston, A. E. (2020). Comparative aspects of mast cell neoplasia in animals and the role of KIT in prognosis and treatment. *Veterinary Medicine and Science*, 6(1), 3-18.
- Teixeira, L. (2011). *Diagnóstico citológico de neoplasias hepatobiliares em cães atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV-UFRGS) no período de 2005 a 2010* (Tesis de grado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- Tineli, T. R., Conte, F., Strack, A., Menegatt, J. C. O., Ramos, A. T., Veiga, A. P. M., y Pereira, M. L. (2020). Hemangiossarcoma associado a quimiodectoma em cadela pit bull idosa. *Acta Scientiae Veterinariae*, 48(1), 555.
- Turrel, J. M., Kitchell, B. E., Miller, L. M., y Theon, A. (1988). Prognostic factors for radiation treatment of mast cell tumor in 85 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 193(8), 936-940.
- Vail, D. M., MacEwen, E. G., Kurzman, I. D., Dubielzig, R. R., Helfand, S. C., Kisseberth, W. C., ... Rodriguez Jr, C. O. (1995). Liposome-encapsulated muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine adjuvant immunotherapy for splenic hemangiosarcoma in the dog: a randomized multi-institutional clinical trial. *Clinical Cancer Research*, 1(10), 1165-1170.
- Wang, G., Wu, M., Durham, A. C., Radaelli, E., Mason, N. J., Xu, X., y Roth, D. B. (2020). Molecular subtypes in canine hemangiosarcoma reveal similarities with human angiosarcoma. *Plos One*, 15(3), e0229728.
- Ward, H., Fox, L. E., Calderwood-Mays, M. B., Hammer, A. S., y Couto, C. G. (1994). Cutaneous hemangiosarcoma in 25 dogs: a retrospective study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8(5), 345-348.

- Welle, M.M., Bley, C.R., Howard, J., y Rüfenacht, S., (2008). Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. *Veterinary Dermatology*, 19(6), 321-339.
- White, C. R., Hohenhaus, A. E., Kelsey, J., y Procter-Gray, E. (2011). Cutaneous MCTs: associations with spay/neuter status, breed, body size, and phylogenetic cluster. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(3), 210-216.
- Withrow, S. J. (2009). *Withrow y Mac Ewen's oncología clínica de pequeños animales*, 621(2) 767-774.
- Withrow, S., y Vail, D. (2007). Miscellaneous tumors. *Withrow and MacEwen's Small animal clinical oncology* (4^a ed., pp. 785-792). Missouri: Elsevier.
- Yamamoto, S., Hoshi, K., Hirakawa, A., Chimura, S., Kobayashi, M., y Machida, N. (2013). Epidemiological, clinical and pathological features of primary cardiac hemangiosarcoma in dogs: a review of 51 cases. *Journal of Veterinary Medical Science*, 75(11), 1433-1441.
- Yoo, S., Kim, J., Myung, H. W., Woo, S., Chung, D. J., Lee, A. J., ... y KIM, H. Y. (2017). Primary intrapelvic hemangiosarcoma in a dog. *Journal of Veterinary Medical Science*, 79(1), 192-196.