

**UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**

**TRATAMIENTO CON CISPLATINO INTRAVESICAL EN UNA PERRA CON
CARCINOMA DE CELULAS TRANSICIONALES; ESTUDIO DE
UN CASO CLINICO.**

“por”

María Eugenia SEGUSSA PEREYRA

TESIS DE GRADO

presentado como uno de
los requisitos para obtener el título de Doctor
en Ciencias Veterinarias
Orientación: Tecnología de
los alimentos

MODALIDAD: Estudio de caso

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2024**

PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de Mesa:



Dra. Cecilia Menéndez.

Segundo miembro (Tutor):



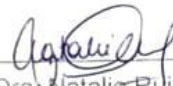
Dra. Alicia Decuadro.

Tercer miembro:



Dra. Patricia Lindiman.

Cuarto miembro:

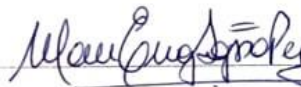


Dra. Natalie Ruiz.

Fecha:

12 de Diciembre de 2024.

Autores:



Br. Maria Eugenia Seguessá Pereyra

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, por su constante apoyo, por impulsarme siempre y por ayudarme a transformar mis miedos en confianza.

A Nico, por su cariño, paciencia y por motivarme a seguir adelante cuando más lo necesitaba.

A mi tutora Dra. Alicia Decuadro y a mi co-tutora Dra. Natalie Ruiz, por su valiosa ayuda y motivación a lo largo de este proceso.

A Patricia y Alejandra, funcionarias de biblioteca de Facultad, por su calidez, profesionalismo y dedicación en cada consulta realizada para este trabajo.

A mis amigos por creer en mí. En especial a Anto, por estar siempre a mi lado incondicionalmente en todo momento; a Sabri por su positividad y apoyo desde siempre, y a Camilo, por su sabiduría y por hacerme ver las cosas desde la mejor perspectiva.

A la Dra. Claudia Della Cella, a la Dra. Erika Castromán y al Dr. Federico Machín, a quienes admiro profundamente y quienes han sido mis referentes desde siempre.

A la memoria de mi querido amigo Isquion, mi fiel compañero canino, quien estuvo a mi lado desde los primeros pasos en esta hermosa y noble profesión.

TABLA DE CONTENIDO

PAGINA DE APROBACION	2
AGRADECIMIENTOS	3
1. RESUMEN	6
2. SUMMARY	7
3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	8
3.1 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL SISTEMA URINARIO	8
3.2 PATOLOGIAS DE LA VEJIGA URINARIA	12
3.2.1 PATOLOGÍAS NO NEOPLÁSICAS	12
3.2.2 NEOPLASIAS	16
3.3 CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES	17
3.3.1 EPIDEMIOLOGIA:	17
3.3.2 ETIOLOGÍA	17
3.3.3 PATOGENIA	19
3.3.4 SIGNOS CLÍNICOS	20
3.3.5 ESTADIFICACION	20
3.3.6 DIAGNÓSTICO	21
3.4 TRATAMIENTO	27
3.5 METASTASIS	37
3.6 PRONÓSTICO	38
3.7 CCT EN HUMANOS	38
4. OSTEOPATIA HIPETROFICA PARANEOPLASICA	41
5. OBJETIVOS	42
6. MATERIALES Y MÉTODOS	42
6.1 Presentación del caso clínico	42
6.2 Diagnóstico	44
6.3 Tratamiento	47
6.4 Controles	48
7. DISCUSIÓN	51
8. CONCLUSIONES	53
9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía del aparato urinario de perro macho y hembra.	8
Figura 2. Vista ventral de la vejiga urinaria canina.	11
Figura 3. Urotelio con sus células transicionales en vejiga contraída.	12
Figura 4. Urotelio con sus células transicionales en vejiga distendida.	12
Figura 5. Evidencia ecográfica de tumor de urotelio.	22
Figura 6. Ecografía doppler color de neoplasia vesical canina.	23
Figura 7. Tomomgrafía computarizada de neoplasia en vejiga canina.	25
Figura 8. Imagen histológica de CCT en un canino.	26
Figura 9. Fotografía de miembros anteriores de la paciente en su primer consulta.	43
Figura 10. Radiografía inicial de tórax.	45
Figura 11. Primera ecografía antes de comenzar el tratamiento.	45
Figura 12. Ecografía vesical con señal doppler.	46
Figura 13. Primera radiografía de miembros anteriores.	47
Figura 14. Ecografía control con evidente disminución del tamaño del tumor vesical.	48
Figura 15. Segundo control ecográfico del CCT.	49
Figura 16. Segundo control radiográfico de OHP de miembros anteriores.	50
Figura 17. Control radiológico de tórax luego de 23 meses del diagnóstico.	50

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de neoplasias más comunes de vías urinarias inferiores.	16
Tabla 2. Predisposición racial para CCT.	19
Tabla 3. Clasificación TNM de tumores de vejiga en perros.	20
Tabla 4. Parámetros sanguíneos controlados durante el tratamiento.	51

1. RESUMEN:

El carcinoma de células transicionales (CCT) es la neoplasia más frecuente que afecta la vejiga en perros. Si bien es de baja frecuencia (1,5 a 2 % de los tumores reportados en caninos), suele ser de alto grado, muy invasivo, pudiendo provocar la obstrucción del tracto urinario, y con probabilidad de metástasis a distancia. El método diagnóstico de elección es la histopatología. El tumor puede localizarse en cualquier zona del urotelio, más comúnmente en la región del trigono vesical, limitando las opciones de tratamiento, ya que en esos casos, la cirugía no es recomendada. Por tal motivo, la opción terapéutica más conveniente es la quimioterapia. Ésta nos permite, en la mayoría de los casos, el control de la progresión de la enfermedad y control de las posibles metástasis. Las drogas quimioterápicas de uso más frecuente presentan respuestas parciales. En medicina humana está descrito el uso de quimioterapia intravesical para CCT con buenos resultados y bajas repercusiones sistémicas. Por tal motivo, el objetivo de esta tesis es estudiar y relatar el caso clínico de un canino hembra, mestiza, de 10 años, con CCT en vejiga y osteopatía hipertrófica secundaria a la neoplasia. El CCT fue diagnosticado por histopatología por endoscopia.

El tumor se encontraba en la pared derecha de la vejiga, no alterando el área del trigono. La elección terapéutica fue quimioterapia intravesical con cisplatino, a una dosis de 60 mg/ m² cada 30 días por 5 meses y firocoxib vía oral a dosis de 5 mg/kg, durante todo el tratamiento. El resultado observado fue que el tumor pasó de medir 8,2 cm x 6,5 cm a 1,8 cm x 1,5 cm. El tumor disminuyó su tamaño presentando mínimos efectos tóxicos en la funcionalidad renal. La paciente no presentó metástasis, tuvo buena calidad de vida por los siguientes 2 años. Hasta el momento no se había descrito en medicina veterinaria el uso de quimioterapia intravesical con cisplatino para el tratamiento de esta enfermedad.

2. SUMMARY:

Transitional cell carcinoma (TCC) is the most frequent neoplasm affecting the bladder in dogs. Although it is of low frequency (1.5 to 2 % of the tumors reported in canines), it is usually of high grade, very invasive, can cause obstruction of the urinary tract, and has a high probability of distant metastasis. The diagnostic method of choice is histopathology. The tumor can be located in any area of the urothelium, but it is most commonly located in the region of the bladder trigone, limiting the treatment options, since surgery is not possible in these cases. For this reason, the most convenient therapeutic option is chemotherapy. This allows us, in most cases, to control the progression of the disease and the prevention or control of possible metastases. The most frequently used chemotherapy drugs have the disadvantage of having partial responses and different degrees of toxicity for the patient. In humans, the use of intravesical chemotherapy for TCC has been described with good results and low degree of systemic damage. For this reason, the aim of this thesis is to study and report the clinical case of a 10-year-old female canine mongrel with TCC in the bladder and hypertrophic osteopathy secondary to the neoplasm. The TCC was diagnosed by histopathology by transurethral fibroendoscopy. The tumor was located in the right bladder wall, not altering the trigonal area. The therapeutic choice was intravesical chemotherapy with cisplatin, at a dose of 60 mg/m² every 30 days approximately for 5 months and firocoxib at a dose of 5 mg/kg, during the whole treatment. The result observed was that the tumor went from 8.2 cm x 6.5 cm to 1.8 cm x 1.5 cm. We conclude that this drug could be used as an intravesical chemotherapeutic, since the tumor remitted its size without altering the functionality of the organ and presenting minimal transient cytotoxic effects on renal functionality. The patient did not present metastasis or relapses and had a good quality of life at least for the following 2 years that it was possible to perform controls. Until now, the use of intravesical chemotherapy with cisplatin for the treatment of this disease had not been described in veterinary medicine.

3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:

3.1 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL SISTEMA URINARIO:

El sistema urinario está compuesto por dos riñones y dos uréteres bilaterales, una vejiga pélvica y una uretra. Es responsable de una variedad de procesos fisiológicos, como la regulación de la presión arterial y la eritropoyesis, la osmorregulación, la absorción de calcio, el metabolismo de toxinas y la excreción (Treuting y Kowalewska, 2012).

Excepto por la longitud de la uretra y su relación con la próstata (en el caso del macho), el tracto urinario es esencialmente igual en machos y en hembras (Cortadellas y Suarez, 2017) (Fig.1).

La vasculatura e inervación renal es a través del hilio renal que contiene el seno renal, un espacio lleno de grasa ocupado por los cálices renales. La unidad funcional del riñón de los mamíferos es la nefrona. Ésta se compone por el glomérulo, túbulo proximal (contorneado y recto), asas de Henle (descendente y ascendente), segmento recto, mácula densa y túbulo distal contorneado (Treuting y Kowalewska, 2012).

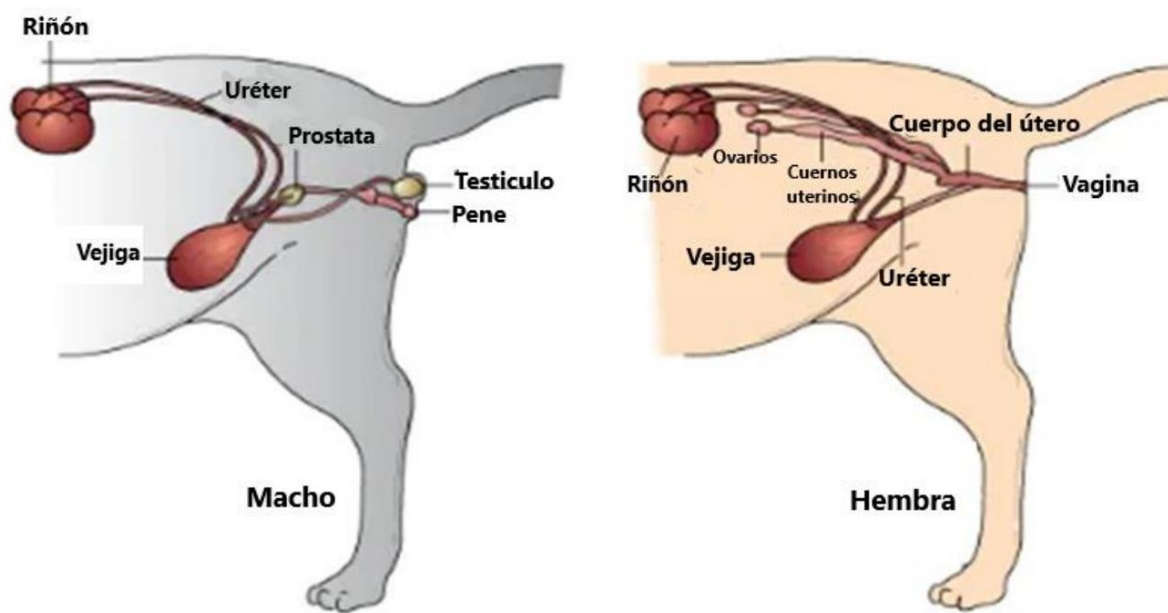


Figura 1. Anatomía del aparato urinario de perro macho y hembra.

Fuente: adaptado de Fusai, Sosa y Beker, 2022.

La vejiga urinaria es un órgano musculomembranoso hueco, es un reservorio de orina que tiene la capacidad de distenderse y se localiza en la pelvis, detrás de la sínfisis púbica. Su forma, tamaño y posición varía según el grado de orina que contenga. Cuando está poco distendida se apoya en el piso de la cavidad pélvica, sobre los huesos púbicos, pero cuando está llena puede ocupar parte de la cavidad abdominal (Cortadellas y Suarez, 2017). Tiene tres orificios: dos para los uréteres (orificios uretrales), y uno para la uretra (orificio uretral interno). Estos tres orificios definen un área triangular denominada trígono. (Ross y Wojciech, 2020). Puede llegar a distenderse hasta el estómago en los carnívoros y pasar de ser pequeña y globular cuando está totalmente contraída a expandirse y adquirir forma piriforme con un ápice o vértice craneal, un cuerpo intermedio y un cuello caudal que se estrecha hacia el orificio uretral interno en la unión con la uretra (Dyce, Sack y Wensing, 2012).

Se mantiene fija por capas dobles de peritoneo, que se reflejan de las fases lateral y ventral de la vejiga hacia las paredes laterales de la cavidad pélvica y al piso del abdomen. Los reflejos peritoneales van a formar el denominado ligamento vesical mediano y los ligamentos vesicales laterales (König y Liebich, 2021).

La capacidad de distensión está dada por fibras musculares lisas, fibras de colágeno y elastina que conforman el órgano y se distribuyen de manera diferente dependiendo del sitio donde se encuentran (Cortadellas y Suarez, 2017). El músculo liso de la vías urinarias se organiza en haces. Debajo del urotelio está la lámina propia que es de colágeno denso (Ross y Wojciech, 2020). En el cuerpo de la vejiga, las fibras musculares se disponen mayoritariamente en forma circular, confiriéndole una alta capacidad para expulsar la orina al contraerse, y es por esto que se le denomina músculo detrusor (Cortadellas y Suarez, 2017). Al contraerse este músculo, comprime todo el órgano, haciendo que la orina sea expulsada a la uretra. Hacia el orificio de la uretra las fibras musculares forman el esfínter uretral interno involuntario, un anillo muscular alrededor del orificio de la uretra (Ross y Wojciech, 2020).

El epitelio de transición o transicional es denominado de esta forma porque se creía que era una transición entre el epitelio plano estratificado y el epitelio cilíndrico estratificado. Actualmente se lo prefiere llamar urotelio o uroepitelio. Se sabe que en realidad el urotelio es un epitelio estratificado conformado por un número variable de capas celulares (de 2 a 6) que se disponen de manera irregular y que reviste el tracto urinario desde los cálices renales con 2 capas celulares, hasta la uretra superior donde tiene de 4 a 5 capas de células, y en la vejiga y uréteres tiene hasta 6 capa. El epitelio de transición presenta pliegues irregulares que se visualizan macroscópicamente como unas rugosidades de un espesor de 6 a 10 células en la mucosa, cuando el órgano está sin contenido, pero desaparecen cuando la vejiga se llena de orina y este epitelio de transición puede estirarse hasta un espesor de 2 o 3 células (Ling, 1996). Los 2 pliegues específicos que no desaparecen, los denominados plicae uretericae transcurren desde los orificios de los uréteres, convergen en la salida de la vejiga y se fusionan formando la denominada cresta uretral mediana, que continúa dentro de la uretra (Dyce et al., 2012).

El área triangular delimitada por estos pliegues persistentes es el llamado trígono vesical (Fig 2) (König y Liebich, 2021). El trígono es liso y constante, a diferencia del resto de la vejiga, que contiene una pared gruesa y plegada cuando está vacía, pero delgada y lisa cuando está distendida. Está formado por la unión estrecha de las bandas más internas de las fibras musculares de la vejiga en la zona comprendida entre los uréteres y el orificio uretrovesical, unido por una cantidad considerable de tejido conjuntivo fibroso algo denso, similar a las capas musculares no estriadas de la uretra, por esto su amplitud de movimiento es limitado, muy diferente a lo que ocurre con el resto de la pared de la vejiga, cuya amplitud de movimiento es muy amplio (Ross y Wojciech, 2020).

La uretra tiene una lámina propia con glándulas de Littre e intraepiteliales que lubrican y facilitan el pasaje de orina. El tejido conjuntivo subepitelial de la vejiga se compone por una lámina propia y una submucosa (Gartner, 2018).

El urotelio, limita entre el espacio urinario y la vasculatura, la innervación, el tejido conjuntivo y las células del músculo liso adyacente. Es un epitelio impermeable al agua y a las sales debido a que tiene unas estructuras como placas en su membrana apical, separadas por zona de membrana denominadas bisagra. La superficie luminal del epitelio de transición se recubre por placas uroteliales que son rígidas, compuestas por una proteína llamada uroplaquina. Este epitelio consta de tres capas: la capa superficial de células grandes, poliédricas, que sobresalen en la luz y comúnmente son llamadas células sombrilla o en cúpula por su superficie apical curvada. Estas cambian de forma según el contenido de orina que haya, si la vejiga está vacía, las células sombrilla son prácticamente cúbicas, mientras que si la vejiga está llena dichas células se aplanan y sus bordes apicales exhiben una especie de crestas que se entrelazan entre sí y brindan alta resistencia hermética. La capa celular intermedia posee células piriformes y células con forma de cúpula. El espesor de esta capa varía según la expansión de la vía urinaria. La capa celular basal se constituye por pequeñas células con un único núcleo localizado en la membrana basal y contiene células madre del urotelio (Ross y Wojciech, 2020). (Figs. 3 y 4).

La vejiga está irrigada por la arteria vesical craneal, rama de la arteria umbilical, y de la arteria vesical caudal, rama indirecta de la arteria ilíaca interna (Dyce et al., 2012).

Los vasos linfáticos de la vejiga drenan hacia los iliosacrales. La vejiga recibe innervación simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo (König y Liebich, 2021).

Las fibras simpáticas se originan en el plexo hipogástrico inferior y forman un plexo en la adventicia de la pared vesical. Estas fibras liberan noradrenalina que activa receptores adrenérgicos β_2 que relaja el músculo detrusor y receptores adrenérgicos β_1 que contraen las fibras musculares lisas del esfínter uretral interno; por lo que el sistema nervioso simpático relaja la vejiga y contrae simultáneamente el esfínter uretral interno. Las fibras parasimpáticas llegan desde los segmentos sacros (S2- S4) de la médula espinal y acompañan a los nervios esplácnicos pélvicos hasta los ganglios terminales en los haces musculares y adventicia. La estimulación de estas fibras libera acetilcolina (ACh)

que lleva a la contracción vesical ya que estimula a los receptores muscarínicos M3 en el músculo detrusor. Estos nervios también liberan óxido nítrico que provoca la relajación del esfínter uretral interno por lo que el sistema parasimpático brinda fibras eferentes para el reflejo de la micción. Las fibras sensitivas son las fibras aferentes del nervio pudendo que van a la vejiga hasta la porción sacra de la médula espinal y envían el reflejo miccional. Las fibras del nervio pudendo mantienen una contracción tónica constante de las fibras del músculo esquelético del esfínter externo. Durante la micción, estas fibras son inhibidas por lo que provocan la relajación del esfínter externo y la expulsión de orina (Ross y Wojciech, 2020).



Figura 2. Vista ventral de la vejiga canina donde se evidencia el trigono vesical.
Fuente: adaptado de Fusai, Sosa y Beker, 2022.

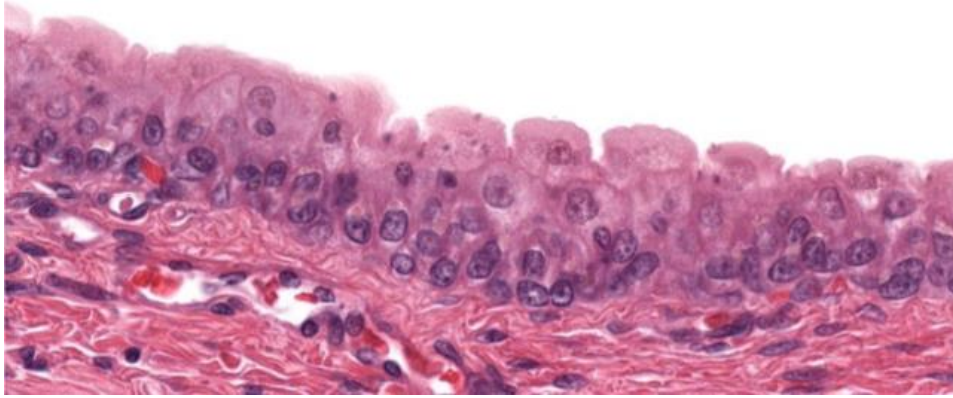


Figura 3. Urotelio con sus células en sombrilla o transicionales, redondeadas en vejiga contraída.

Fuente: adaptado de Jennings y Premanandan, 2017.

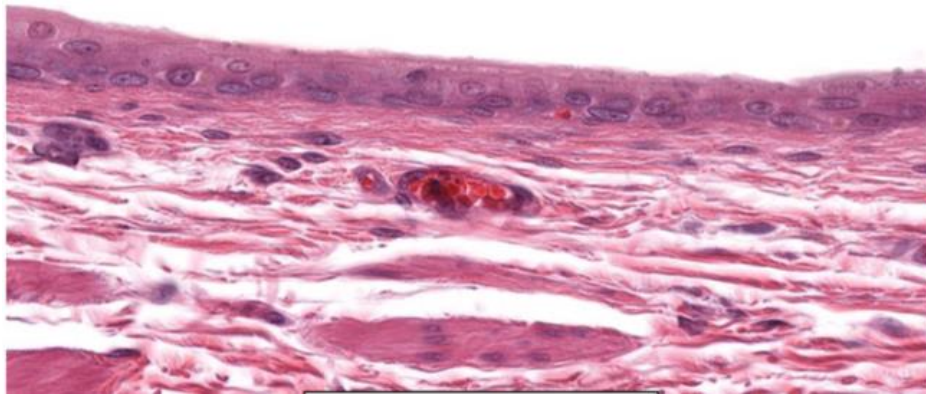


Figura 4. Urotelio con células transicionales aplanadas, en vejiga distendida por la orina.

Fuente: adaptado de Jennings y Premanandan, 2017.

3.2 PATOLOGÍAS DE LA VEJIGA URINARIA:

Las patologías más comunes de la vejiga urinaria en caninos según su incidencia son: cistitis, litiasis, infecciones y neoplasias.

3.2.1 PATOLOGÍAS NO NEOPLÁSICAS

CISTITIS:

La cistitis es la inflamación del revestimiento de la vejiga urinaria y es la afección más común de esta estructura. Se clasifica en tres tipos: enfisematosa, eosinofílica y polipoide.

Cistitis Enfisematosa (CE): Es una enfermedad inflamatoria poco común, generalmente causada por infecciones bacterianas productoras de gas. Aunque es más frecuente en humanos y caninos diabéticos, también puede presentarse en animales no diabéticos. La característica distintiva de la CE es la presencia de gas en la pared y la luz de la vejiga, observable mediante métodos de imagen. Esta forma rara de infección del tracto urinario inferior (ITU) se asocia frecuentemente con glucosuria y se ha diagnosticado en pacientes con diversas condiciones, como síndrome de Fanconi, obstrucción de vías urinarias, infecciones urinarias crónicas, disfunción neurogénica, anomalías morfológicas e inmunosupresión. En diabéticos, se sugiere que los patógenos producen gas mediante la fermentación de la glucosa, mientras que en no diabéticos, las proteínas tisulares y la lactulosa urinaria podrían ser los sustratos (Fumeo, Manfredi y Volta, 2019).

Los pacientes con reflujo uretrovesical, divertículos en el trigono vesical y aquellos con uso prolongado de esteroides tienen mayor predisposición a desarrollar CE. No se ha observado predisposición por sexo o edad en perros y gatos. *Escherichia coli* es el agente causal más común, representando el 75% de los casos, seguida por *Klebsiella aerogenes* y *Clostridium perfringens*. Los signos clínicos de la CE incluyen hematuria, disuria, estranguria, polaquiuria, dolor abdominal y micciones frecuentes. La neumaturia, o presencia de gas en la orina, puede ser un signo clínico específico, aunque no siempre es reconocido (Fumeo, Manfredi y Volta, 2019).

Cistitis Eosinofílica: La cistitis eosinofílica ocurre cuando varios antígenos forman complejos inmunes en la vejiga, causando una infiltración de eosinófilos. Aunque la etiología y la patogenia de esta enfermedad no están completamente claras, se sospecha que en humanos, los factores predisponentes pueden incluir alérgenos alimentarios, medicamentos, agentes tópicos, bacterias, proteínas extrañas y parásitos. Se cree que la infiltración eosinofílica en el epitelio urinario podría ser una respuesta a estímulos quimiotácticos resultantes de complejos antígeno-IgE. Los eosinófilos, cuando se estimulan fisiológicamente, pueden liberar grandes cantidades de interleucina-5 (IL-5), lo que podría crear una vía autócrina para reclutar y activar eosinófilos locales. Este factor activador podría explicar la cronicidad de las lesiones en enfermedades con gran infiltración eosinofílica, como la cistitis eosinofílica. Esta enfermedad debe considerarse en el diagnóstico diferencial de perros de mediana edad con antecedentes de cistitis crónica, urolitiasis y masas vesicales (Fuentealba y Illanes, 2000).

Cistitis polipoide: Se caracteriza por inflamación de la mucosa de la vejiga, proliferación epitelial y desarrollo de masas en la vejiga, sin evidencia histopatológica de neoplasia. Un estudio realizado en 17 perros reveló que se da más frecuentemente en hembras con infección urinaria recurrente, la mayoría fueron hembras esterilizadas, y la raza más afectada resultó ser Labrador retriever, perros cruza y Keeshond. En algunos casos no se forma una masa real, sino el engrosamiento difuso de la pared de la vejiga con lesiones microscópicas características. Se cree que la causa podría ser la irritación crónica que generaría una reacción inflamatoria e hiperplásica de la mucosa vesical. Los microorganismos más aislados en análisis de orina son *Proteus* spp, *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp. y *Enterococcus* spp. Varios perros

analizados también presentaron cálculos quísticos. La mayoría de las masas se encontraron craneoventralmente en la vejiga. El diagnóstico se debe realizar por histopatología. Los pólipos consisten en epitelio proliferativo sobre un núcleo de tejido conectivo proliferativo densamente infiltrado con leucocitos mononucleares, hemorragia y hemosiderófagos. Aún no se sabe con exactitud si la infección urinaria predispone a la formación de pólipos o viceversa. El signo clínico más evidente es la hematuria al final de la micción como causa de la hemorragia de la mucosa del pólipo por irritación crónica y en algunos casos erosionada. En la mayoría de los casos el tratamiento de elección por ser el más eficaz es la cirugía (Martinez, Mattoon, Eaton y Chew, 2003).

LITIASIS:

La formación de urolitos no es una enfermedad en sí misma, sino un síntoma que indica la presencia de diversos trastornos subyacentes. Es importante considerar tanto factores intrínsecos, como las patologías congénitas y adquiridas, la raza, el sexo, la edad, desórdenes metabólicos y los factores extrínsecos, como la dieta, el estrés, el ambiente y enfermedades concurrentes (Barrera y Duque, 2021).

Algunos de estos trastornos pueden corregirse una vez identificados, como en el caso de la formación de cristales de estruvita. Otros, aunque se identifiquen, no pueden corregirse, como la uricosuria del Dálmata, donde se excretan altos niveles de ácido úrico que forman urolitos de urato amónico. En otros casos, la etiopatogenia se desconoce, como en la formación de urolitos de oxalato cálcico. Los cristales se forman cuando hay sobresaturación de la orina con uno o más precursores. La ecografía o la cistografía de doble contraste pueden detectar urolitos, incluyendo los radiolúcidos. La radiografía abdominal es útil para detectar urolitos radiopacos. La cristaluria no confirma la presencia de urolitos, y algunos pacientes pueden tener urolitos sin presentar cristaluria. Los urolitos de oxalato de calcio, purinas y cistina se forman en orina con pH inferior a 7, mientras que los cálculos de estruvita se forman en pH superior a 7 (DiBartola y Westropp, 2020).

Es aconsejable el urocultivo en estos casos, ya que se asocian infecciones secundarias del tracto urinario en pacientes con urolitiasis, ya que la mucosa puede estar dañada por el cálculo o el atrapamiento de patógenos en el urolito. Todos los urolitos deben analizarse para poder determinar su composición y elaborar un plan de tratamiento y prevención (Bartges y Callens, 2015).

En los perros, la mayoría de los urolitos son de oxalato cálcico (42%), los de estruvita ocupan el segundo lugar (38%), los cálculos de urato son los terceros en importancia (5%) y menos frecuente son los de silicato y cistina (1%). Pueden presentarse también de composición mixta (14%) (Barrera y Duque, 2021).

La formación del oxalato cálcico se relaciona con el aumento de la excreción urinaria de calcio y oxalato. Son más predispuestos los perros de razas pequeñas como el Schnauzer mini, Shih tzu y Yorkshire terrier. Para que se

formen cristales de estruvita, la orina debe estar saturada de magnesio, amonio y fosfato. La sobresaturación urinaria de estruvita puede ser consecuencia de una infección con un microorganismo productor de ureasa, como son *Staphilococcus* spp, *Enterococcus* spp y *Proteus* spp, pero también puede sobresaturarse y no haber ITU. Los urolitos de estruvita inducidos por infección generalmente son disueltos mediante una dieta acidificante y la administración de un antimicrobiano adecuado (DiBartola y Westropp, 2020).

Los urolitos de urato se encuentran en tercer lugar. El ácido úrico es uno de los productos de degradación del metabolismo de los nucleótidos de purina. Puede ocurrir debido a una enfermedad hepática, por una alteración en el metabolismo que conduce a uricosuria, como en el caso de los Dálmatas que su capacidad para oxidar el ácido úrico a alantoína es intermedia. El Bulldog inglés y el Terrier ruso negro tienen una mutación genética que codifica para un transportador de ácido úrico provocando la falta de conversión hepática del ácido úrico en alantoína. Estos urolitos son más frecuentes en machos. El tratamiento de elección es la quirúrgica. En caso de pacientes sin enfermedad hepática, se puede intentar su disolución con dietas restringidas en purinas, dietas alcalinizantes y diuréticas (Bartges y Callens, 2015).

INFECCIÓN URINARIA:

La ITU es la colonización y multiplicación de microorganismos (en la mayoría de los casos bacterias). Se reconoce como un proceso multifactorial, ya que va a depender del tipo de microorganismo y virulencia, así como del estado inmunitario y del ambiente en que se encuentre el hospedador.

En la mayoría de los casos la principal causa de infección es por la disposición anatómica del tracto urinario, ya que los patógenos de la flora entérica ascienden distal a la uretra proximal y vejiga. Las bacterias más comúnmente implicadas son *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella* y *Pseudomonas*. Se estima que el 75 % de las infecciones son causadas por un solo agente, pero se han descrito reportes que involucran 2 microorganismos en un 20% de los casos y hasta 3 microorganismos en un 5%. Menos frecuente es la infección por levaduras, y dentro de ellos en primer lugar está *Candida* spp, microorganismo comensal de la mucosa genital. La implicancia de los virus en esta patología aún no está bien definida.

La micción es el principal mecanismo de defensa, ya que al vaciarse la vejiga más de 95% de las bacterias son arrastradas, por lo que cualquier alteración que ocasione una disminución en la frecuencia de la micción o un aumento anormal del volumen favorece la aparición de infecciones. Otro mecanismo de defensa natural que tiene el animal es la elevada presión en la uretra intermedia y sus contracciones, ya que dificultan el ascenso de las bacterias. Los machos, cuentan con la secreción prostática que tiene propiedades bactericidas/bacteriostáticas y, además, anatómicamente poseen una uretra más larga que las hembras. La morfología vesicoureteral disminuye la posibilidad de ascenso de los microorganismos hasta los riñones. La microbiota del aparato

urinario inferior produce bacteriocinas y la mucosa genera secreciones compuestas de inmunoglobulinas y glucosaminoglicanos que previenen la adherencia de patógenos al epitelio. Las características normales de la orina también brindan protección a las infecciones, ya que tanto el bajo pH y la alta concentración de urea crean un ambiente poco propicio para el desarrollo bacteriano, por lo que orinas muy diluidas (pacientes con poliuria y polidipsia) poseen menos capacidad antibacteriana (Barrera y Duque, 2021).

3.2.2 NEOPLASIAS

En los perros, los tumores de la vejiga urinaria representan el 1% de las neoplasias y el 2% de los tumores malignos que afectan a esta especie. Generalmente se presentan más en hembras, esterilizadas, con una media de 8 años de edad. Las razas predispuestas son Airedale terrier, Scottish terrier, Shetland sheepdog, Collie y Beagle. Histológicamente pueden clasificarse como tumores epiteliales o mesenquimales (Tabla 1) (Patrick, Fitzgerald, Sesterhenn, Davis y Kiupel, 2006).

TUMORES EPITELIALES	PERROS (n)	TUMORES MESENQUIMALES	PERROS (n)
Carcinoma de células transicionales	278	Leiomiomasarcoma	11
Carcinoma de células escamosas	20	Leiomioma	13
Adenocarcinoma	23	Fibrosarcoma	7
Papiloma	30	Fibroma	5
Carcinoma indiferenciado	18	Hemangiosarcoma	4
Adenoma	1	Hemangioma	3
		Sarcoma indiferenciado	8

Tabla 1. Neoplasias de las vías inferiores encontradas en un estudio realizado en 422 perros.
Fuente: extraído de Ogilvie y Moore, 2008.

La mayoría de los tumores se originan en el urotelio pero algunos pueden originarse desde la uretra. La sintomatología clínica de los tumores de vejiga, ya sean malignos o benignos incluyen: hematuria, estranguria, polaquiuria, siendo menos frecuente la poliuria, polidipsia, incontinencia urinaria y tenesmo. El 90-97% de los tumores urinarios inferiores son epiteliales, mayormente malignos, tratándose principalmente de carcinoma de células transicionales (CCT). Apenas el 3% de los tumores urinarios son benignos, tratándose de fibromas y papilomas que cursan con enfermedad urinaria crónica y litiasis.

La clasificación histopatológica de estos tumores incluye: papiloma, adenoma, carcinoma de células transicionales, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma indiferenciado. Las neoplasias de vejiga en perros pueden ser primarias o secundarias. Las neoplasias primarias son más comunes y se originan directamente en la vejiga. Las secundarias ocurren cuando la vejiga se ve afectada indirectamente, ya sea por la extensión directa de tumores malignos en órganos adyacentes como el útero, la próstata o el recto; por la implantación de lesiones primarias en el tracto urinario superior; o, de manera más atípica, por metástasis de tumores localizados en otras partes del cuerpo (Ogilvie y Moore, 2008).

3.3 CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES

3.3.1 EPIDEMIOLOGÍA:

El carcinoma invasivo de células transicionales, conocido también con el nombre de carcinoma urotelial invasivo, es la forma más frecuente de cáncer de vejiga urinaria en los caninos. La verdadera incidencia del CCT no se conoce con exactitud, se cree que comprende del 1,5 al 2% de los tumores caninos (Knapp et al., 1999).

Cuando se presentan los signos clínicos de la enfermedad, generalmente entre el 82% y el 98% de los CCT infiltraron la capa muscular de la vejiga urinaria, y se ha producido metástasis en el 14% y 17% de los casos (Poirier, Forrest, Adams y Vali, 2004).

3.3.2 ETIOLOGÍA

La etiología de este tipo de tumor es multifactorial ya que se han identificado varios factores de riesgo como la exposición a insecticidas tópicos utilizados para el control de ectoparásitos como pulgas y garrapatas (Knapp et al., 1999).

En 1991 ya se habían realizado algunos estudios sobre la incidencia de los herbicidas y la aparición de tumores en perros. Se informó de una mayor asociación entre la exposición a herbicidas como el 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) dentro y alrededor de los domicilios y el riesgo de contraer linfoma en perros. Se observó que el riesgo de enfermedad fue del doble en perros expuestos a este compuesto. Aunque la industria química no encontró una asociación significativa entre el 2,4-D y el linfoma maligno en perros, un estudio posterior mostró que los perros que vivían cerca de una zona tratada con 2,4-D absorbieron cantidades mensurables del herbicida, y tenían 50 veces más probabilidades de presentar el compuesto en la orina que aquellos no expuestos.

Los herbicidas de tipo fenoxi, y en especial el 2,4-D son de los químicos más utilizados en agricultura y se han estado comercializando desde hace unos 55

años. Estudios epidemiológicos en humanos evidencian el poder carcinogénico de los herbicidas fenoxi, relacionándolo con linfoma no Hodgkin. En junio de 2001, se realizó un estudio que evaluó en una raza genéticamente predispuesta a contraer de forma espontánea CCT, el terrier escocés, y la posibilidad de aumentar el riesgo cuando se lo somete a productos químicos de tipo herbicidas, insecticidas, fungicidas, alguicidas, acaricidas y molusquicidas. Se evidenció que el riesgo de presentar CCT en los terrier escoceses expuestos a herbicidas fenoxi es 4,4 veces mayor que en los perros de la misma raza que no fueron expuestos. En cuanto a insecticidas no fenoxi, se asoció también a un mayor riesgo de CCT pero el aumento no fue significativo. La mayor parte del compuesto se excreta casi sin cambios, a través de la orina. La vida media del 2,4-D es de unas 18 horas, por lo que se espera que los perros que fueron expuestos diaria o semanalmente, excreten el compuesto de forma crónica por la orina, donde el químico estaría en contacto continuo con el urotelio. También se ha estudiado la correlación entre el sobrepeso y el riesgo de CCT en esta raza. Un estudio encontró que el riesgo de contraer este tipo de cáncer estaba asociado al sobrepeso o a la obesidad y con la exposición a baños pulguicidas y garrapaticidas. Podría atribuirse a sustancias o ingredientes inertes de los baños como son los destilados de petróleo, disolventes aromáticos de petróleo, poliéteres y xileno, que suelen constituir el 96% de dichos baños. Probablemente estas sustancias se almacenan en el tejido adiposo debido a su naturaleza lipofílica, por lo que se explicaría la relación entre el sobrepeso y el riesgo de CCT (Glickman, Raghavan, Knapp, Bonney y Dawson, 2004).

Los ambientes contaminados con elevada actividad industrial aumentan el riesgo; en caso de humanos también se ha demostrado esto, ya que la mortalidad por cáncer de vejiga en hombres y mujeres se correlaciona de forma positiva con la actividad industrial, por lo que propone que la contaminación ambiental es un factor de alto riesgo en el desarrollo de esta neoplasia (Mutsaers, Widmer y Knapp, 2003).

En cuanto al sexo, las hembras son más predispuestas. Se cree que es debido a que orinan con menos frecuencia que los machos, ya que por el comportamiento de marcaje, los perros machos limitan el tiempo de exposición de posibles carcinógenos de la orina con el urotelio. Independientemente del sexo, se ha reportado que la predisposición aumenta en perros castrados (Henry, 2003).

La ciclofosfamida es un medicamento que se utiliza como tratamiento para pacientes con cáncer y enfermedad inmunomediada. Tanto en humanos como en perros causa cistitis hemorrágica estéril y se ha comprobado en humanos aumenta 9 veces la probabilidad de contraer CCT (Mutsaers et al., 2003).

Existen razas predispuestas como el Terrier escocés, que tiene un riesgo 18 veces mayor de presentar la neoplasia al compararlos con caninos mestizos; los Pastores de Shetland 4,5 veces más, los Fox terriers de pelo duro tienen un riesgo de 3,2 veces mayor y el West Highland white terrier tienen 3 veces más riesgo de este tipo de tumor. Esta mayor predisposición a la enfermedad en los terriers, es debido a factores genéticos (Glickman et al., 2004). (Tabla 2).La

media de edad en un ensayo con 102 perros, fue de 11 años, con peso corporal de 10,3 kg (en un rango de 3,0 a 51,0 kg) (Mutsaers et al., 2003).

Raza	N° de perros en la base de datos racial	Casos de CCT en la base de datos racial	Ratio de probabilidad comparada con razas mestizas	95% de intervalo de confianza
Mestizos (categoría de referencia)	42.777	269	1,0	No disponible
Scottish terrier	670	79	21,12	16,23 - 27,49
Perro esquimal americano	225	9	6,58	3,34 - 12,96
Perro pastor Shetland	2.521	93	6,05	4,76 – 7,69
West Highland white terrier	1.234	44	5,84	4,23 – 8,08
Keeshond	381	10	4,26	2,25 – 8,07
Samoyedo	471	10	3,43	1,81 – 6,49
Beagle	3.236	62	3,09	2,34 – 4,08
Dálmata	1.253	19	2,43	1,52 – 3,89

(Los ratios de probabilidad de desarrollar CCT comparado con el riesgo de un perro mestizo se incluyen por razas con un ratio >2,0 y al menos 9 casos de carcinoma urotelial invasivo en la raza)

Tabla 2. Razas y riesgo de carcinoma urotelial invasivo en perros.
Fuente: adaptado de Vail, Thamm, Liptak y Withrow, 2022.

3.3.3 PATOGENIA

La mayoría de las veces el tumor se presenta como una lesión proliferativa de tipo papilar, que puede ser única o múltiple, o como un engrosamiento difuso en la mucosa de la vejiga. Lo más frecuente es que se sitúe en la zona del triángulo vesical, ya que la orina se deposita por mayor tiempo ahí por efecto de la gravedad, por ende, es la región vesical con más tiempo de exposición del urotelio a las toxinas excretadas por vías urinarias.

Lo más frecuente es que el CCT sea un carcinoma poco diferenciado, altamente agresivo desde el punto de vista histológico, y que infiltre o invada estructuras profundas como la capa basal de la mucosa o la capa muscular de la vejiga, o más infiltrativo aún, cuando involucra estructuras cercanas como uretra, uréteres, próstata, útero o vagina (Martínez de Merlo, Arconada Muñoz, Pleite y Pérez Díaz, 2008).

Si el tumor primario no puede ser controlado, la obstrucción del tracto urinario es una complicación común que puede llevar a la muerte del animal. Esta

obstrucción puede causar problemas graves en la micción y en última instancia, llevar a la insuficiencia renal si no se trata adecuadamente (Knapp et al., 1999).

3.3.4 SIGNOS CLÍNICOS

Los signos clínicos más frecuentes de la enfermedad son producidos por la obstrucción parcial o total de las vías urinarias. Incluyen: hematuria, estranguria, disuria, polaquiuria, letargo en casos muy avanzados, y menos frecuentemente y en caso de afectación ósea se puede presentar dificultad en la marcha y manifestaciones neurológicas (en casos de compresión de médula espinal y raíces nerviosas). Dependiendo de la compresión de la masa a los nervios y al músculo liso, puede aparecer incontinencia urinaria. Posiblemente estos pacientes que acuden a la consulta con alguno de estos síntomas, respondan inicialmente a tratamientos con antibióticos, ya que es común que la neoplasia presente contaminación bacteriana secundaria; pero generalmente la sintomatología reaparece al cesar los antibióticos (Vail, Thamm, Liptak y Withrow, 2022).

3.3.5 ESTADIFICACIÓN

La estadificación clínica se realiza mediante un examen clínico completo, radiografía de tórax y de abdomen y con cistografía de contraste, ultrasonografía o tomografía de la vejiga urinaria. La OMS (Organización Mundial de la Salud) ha establecido un esquema de clasificación TNM (tumor/nodo/metástasis) para el cáncer de vejiga canino, que clasifica a los tumores según la extensión local y las metástasis locales, regionales o a distancia (Knapp et al., 1999). (Tabla 3).

T- Tumor primario	
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T0	No hay señales de tumor primario
T1	Tumor papilar superficial
T2	Tumor invadiendo la pared de la vejiga con induración
T3	Tumor invadiendo órganos vecinos (próstata, útero, vagina)
N – Ganglio linfático regional (iliacos externos e internos)	
N0	No hay invasión de ganglios linfáticos regionales.
N1	Ganglios linfáticos regionales afectados.
N2	Ganglios linfáticos regionales y yuxtarregionales afectados.
M – Metástasis a distancia	
M0	No hay indicios de metástasis
M1	Metástasis a distancia presente.

Tabla 3. Sistema de estadio clínico TNM para tumores de vejiga en caninos.
Fuente: adaptado de Vail et al., 2022.

3.3.6 DIAGNÓSTICO:

El CCT en perros generalmente se diagnostica en etapas avanzadas, cuando los pacientes muestran síntomas como hematuria, estranguria y polaquiuria, y tienen una peor respuesta al tratamiento en comparación con aquellos detectados en etapas tempranas. Aunque el tratamiento puede incluir cirugía, radioterapia, AINEs o quimioterapia, la mayoría de los perros con CCT sucumben a la enfermedad. Por lo tanto, la detección temprana del tumor es crucial para mejorar la respuesta al tratamiento y las tasas de supervivencia (Vinall, Kent y deVere, 2012).

Debido a la inespecificidad de los signos clínicos, debemos incluir como diagnósticos diferenciales a las infecciones urinarias recurrentes, litiasis y otras neoplasias. La analítica no sanguínea es útil aportando datos que pueden determinar el grado de afectación de las estructuras urinarias y el estado general del paciente. En caso de hemograma, salvo en casos de hematurias severas que provoquen anemia, suele ser normal, al igual que la bioquímica exceptuando la obstrucción urinaria completa donde aumentan los valores de urea y creatinina. El análisis de orina podría revelar infección urinaria y en el 30% de los casos, el estudio del sedimento revela células tumorales, pero son casi indistinguibles de las células epiteliales reactivas asociadas a procesos inflamatorios. En cuanto al test de antígeno urinario, tiene un alto porcentaje de falsos positivos, por lo que es una condicionante importante en su uso, si bien brinda una alta sensibilidad. Este método diagnóstico es de aglutinación rápida y detecta de forma cualitativa el CCT en 0,5 ml de orina previamente centrifugada. Se trata de llegar a un diagnóstico temprano para disminuir la morbilidad y mortalidad debido a esta neoplasia (Martínez de Merlo et al., 2008).

3.3.6.1 Radiografía:

La radiografía implica la creación de una imagen bidimensional a partir de un objeto tridimensional, como es el paciente. En este procedimiento, se proyectan las sombras de los rayos X que atraviesan la anatomía del paciente sobre un detector, esto se conoce como radiografía de proyección. La fuente de radiación en el tubo de rayos X es un punto pequeño, y los rayos X que emite divergen a medida que se alejan de este punto. Debido a esta divergencia, el haz de rayos X colimado (el término "colimado" se refiere al proceso de limitar o enfocar un haz de radiación, como los rayos X, para que tenga una dirección definida y controlada) se amplía en área y disminuye en intensidad a medida que se distancia de la fuente. Como resultado, la radiografía muestra una representación atenuada del objeto radiografiado. Durante el procedimiento, la fuente de rayos X se coloca a un lado del paciente y el detector al otro. Los rayos X que atraviesan el paciente son absorbidos de manera diferencial por las estructuras anatómicas, mientras que una pequeña fracción del haz no se atenúa y forma una imagen latente en el detector radiográfico. La radiografía tiene numerosas aplicaciones clínicas, y tanto las propiedades de la pantalla como las

de la película pueden ajustarse para optimizar el detector según las diferentes necesidades clínicas (Bushberg, Seibert, Leidholdt y Boone, 2012).

Las radiografías simples no revelan alteraciones evidentes pero las de contraste suelen ser de gran valor diagnóstico ya que nos permiten detectar masas intravesicales, evidenciando localización de la masa intraluminal y estado de la mucosa vesical. También se puede recurrir a la radiografía torácica para confirmar o descartar metástasis pulmonar (Martínez de Merlo et al., 2008).

3.3.6.2 Ultrasonografía:

Suele ser un método esencial en el diagnóstico, es no invasivo y permite visualizar la localización exacta de la masa, el tamaño, y la posible invasión a estructuras vecinas y linfonodos regionales u órganos diana (Vinall et al., 2012).

La ecografía realizada sistemáticamente es una técnica más valiosa que la cistografía de contraste para obtener imágenes de neoplasias vesicales. Tanto en la ecografía como en la cistografía, la vejiga debe estar llena, distendida completamente para apreciar con precisión la localización y el tamaño del tumor (Mutsaers et al., 2003) (Fig 6).



Figura 5. Imagen de ecografía abdominal en la cual se observa la presencia de un tumor en la luz de la vejiga de un canino.

Fuente: gentileza Dr. Diego Branca (comunicación personal, 19 de agosto de 2024).

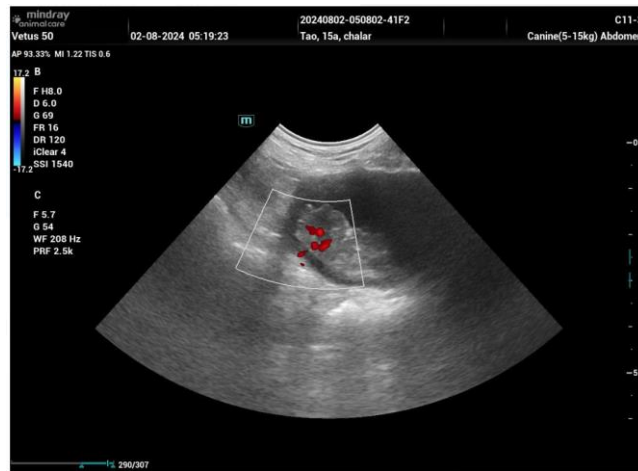


Figura 6. Imagen ecográfica de neoplasia en vejiga de un perro. Presenta irrigación positiva al doppler color.

Fuente: gentileza Dr. Diego Branca (comunicación personal, 19 de agosto de 2024).

3.3.6.3 Cistoscopia:

A través de esta técnica endoscópica podemos observar el estado de la mucosa vesical, la masa y obtener material para luego realizar el estudio histopatológico. Para evaluar adecuadamente a todos los pacientes, se necesita una variedad de cistoscopios. Los cistoscopios rígidos son adecuados para perras y gatas, mientras que los flexibles son necesarios para las uretras más pequeñas y curvas de los machos. Los cistoscopios rígidos constan de tres partes: la vaina, el telescopio y el puente. El ángulo de visión más común en cistoscopia veterinaria es de 30 grados. La calidad de imagen varía según el cistoscopio, siendo mejor en los grandes y rígidos, y menor en los pequeños y flexibles. Las imágenes se pueden visualizar directamente o a través de una cámara acoplada al ocular, lo que permite grabar imágenes y vídeos para la historia clínica. Algunos cistoscopios cuentan con canales de instrumentos para realizar biopsias, extraer cálculos o usar electrocauterio. La cistoscopia es un valioso complemento para los diagnósticos del tracto urinario inferior en perros y gatos, ya que permite la visualización directa, la toma de biopsias y la realización de intervenciones como la litotricia. Para obtener resultados óptimos, es esencial seguir un enfoque sistemático y dirigido (Messer, Chew y McLoughlin, 2005).

Para el caso de CCT, el diagnóstico inicial se realiza mediante citología urinaria para detectar células malignas y cisto-uretroscopia (CUS) para confirmar la presencia del tumor. La CUS también se utiliza para guiar la resección transuretral del tumor y se considera que es el tratamiento inicial de los tumores de vejiga, ya que proporciona tejido para investigar histológicamente (predominantemente carcinoma de células uroteliales) y para la estadificación y clasificación. Los diagnósticos histopatológicos, junto con los resultados de la cistoscopia, son importantes para el pronóstico del paciente y para orientar el tratamiento (Lee, Yoon y Witjes, 2008).

3.3.6.4 Tomografía computarizada (TC):

El uso de la tomografía computarizada (TC) ha crecido significativamente en la última década, no solo como herramienta de diagnóstico por imagen, sino también para guiar procedimientos intervencionistas. Este aumento se debe a los avances en la tecnología de los escáneres de TC, que ahora ofrecen datos tridimensionales en tiempo real, mejorando la precisión y seguridad de los procedimientos. La TC intervencionista se aplica en una variedad de procedimientos, como inyecciones en articulaciones, biopsias, aspiraciones, drenajes, ablaciones por radiofrecuencia y quimioembolizaciones. Utilizando rayos X para generar imágenes detalladas en 360°, la TC permite al radiólogo intervencionista colocar agujas con precisión para administrar tratamientos o realizar biopsias en lesiones específicas (Chau y Hayre, 2023).

En los últimos 40 años, la tomografía computarizada (TC) ha experimentado un avance significativo desde la década de 1970. La velocidad de rotación del gantry ha aumentado más de 500 veces, reduciendo el tiempo de exploración de 4.5 minutos a menos de medio segundo. El incremento en el número de detectores ha disminuido el tiempo de adquisición de imágenes. Estas mejoras, junto con una mayor potencia de los tubos de rayos X y algoritmos avanzados de reconstrucción, han mejorado considerablemente la calidad de las imágenes de TC. Los sistemas modernos ofrecen resolución espacial isotrópica, permitiendo la generación de conjuntos de datos tridimensionales de alta calidad, incluyendo imágenes axiales, coronales y sagitales (Bushberg et al., 2012).

En un ensayo clínico con 65 perros diagnosticados con carcinoma de células transicionales (CCT) mediante TC de cuerpo entero, se evaluaron factores asociados a la supervivencia y se compararon las características del CCT según su localización. Los pacientes, tratados médicamente entre 2010 y 2017, presentaron tumores en la vejiga (16 perros), uretra (26 perros) y en ambas (23 perros). La TC reveló linfadenomegalia iliosacra en el 47,7% de los casos, linfadenomegalia esternal en el 18,5%, metástasis ósea en el 26,4% y pulmonar en el 35,4%. Los tumores en uretra mostraron mayores tasas de metástasis óseas (42,3%) y pulmonares (46,3%) comparado con los tumores en vejiga (6,3% para ambos). La mediana de supervivencia fue de 196 días, siendo menor en tumores en uretra (121,5 días) en comparación con los de vejiga (420 días). El estudio concluye que la TC de cuerpo entero es valiosa para predecir el pronóstico de CCT, con una incidencia del 56% al 58,8% en la uretra y afectación de la próstata en el 29% al 54,5% de los machos (Iwasaki et al., 2019) (Fig 7).

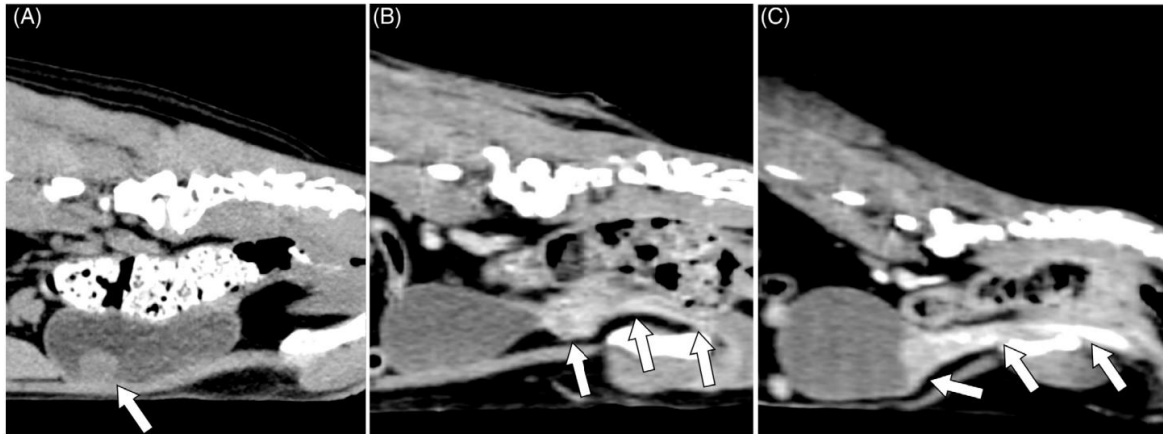


Figura 7. Tomografía computarizada en corte sagital de un tumor primario que está en la vejiga (A). Imagen de neoplasia que está afectando la uretra con o sin afectación de la próstata pero que no se ha extendido a la vejiga urinaria (B). Imagen del tumor que se extiende por la vejiga y llega a la uretra (C). Las flechas blancas están señalando la expansión de la neoplasia.

Fuente: modificado de Iwasaki et al., 2019.

3.3.6.5 Histopatología:

Este tipo de diagnóstico es necesario también, ya que otras afecciones como la uretritis granulomatosa, la cistitis polipoide, el tejido reactivo que rodea a los cálculos y otras neoplasias también pueden producir masas en el tracto urinario inferior (Childress et al., 2011).

Entonces, el mejor método para el diagnóstico del CCT es la histopatología y luego la citología. El examen histológico es el único método actualmente que puede diferenciar de forma confiable, enfermedades inflamatorias de CCT. Hay quienes utilizan como método diagnóstico la citología de la muestra obtenida por cateterismo o cistoscopia, presentando riesgos y complicaciones (Vinall et al., 2012).

Aunque la sintomatología clínica y técnicas de imagenología nos acercan a un diagnóstico presuntivo, es necesario realizar un estudio histopatológico para tener un diagnóstico definitivo y diferenciar de otras enfermedades que cursan con presencia de masas vesicales o uretrales, como son la cistitis, uretritis, granulomatosa, cistitis polipoide y otros tumores. Ya que la toma de muestra de tejido afectado mediante punción con aguja fina percutánea es discutida por el riesgo de diseminación celular del carcinoma vesical a través del trayecto de la aguja (que si bien es bajo, existe), se recomienda realizar esta técnica cuando no es posible realizar el sondaje uretral. La toma de muestra por sondaje traumático se realiza de forma eco guiada, con la vejiga vacía, introduciendo la sonda hasta la zona afectada y se procede al raspaje con la punta de la sonda pudiéndose combinar con la aspiración con jeringa, o con un lavado enérgico con solución salina. La muestra obtenida por aspiración se coloca sobre un portaobjeto, se extiende, se tiñe y se observa al microscopio (Vail, Thammy Liptak, 2022).

El sondaje traumático es un método de biopsia no invasivo y económico, pero no permite visualizar directamente la tumoración ni siempre proporciona suficiente tejido para un diagnóstico definitivo. Para tumores voluminosos, las técnicas quirúrgicas como la cistotomía y la cistectomía parcial son más efectivas, aunque conllevan riesgos como dehiscencia de la pared vesical y siembra del tumor en la cavidad abdominal. La cistoscopia transuretral es un método poco invasivo que ofrece buenas muestras de tejido diagnóstico para tumores del tracto urinario inferior, permitiendo examinar la uretra y las lesiones con aumento y pocas complicaciones. Es especialmente eficaz en hembras con una tasa de éxito diagnóstico del 96%, pero en machos la tasa es del 65% debido a la necesidad de uretrotomía perineal para introducir el cistoscopio rígido. Los uretrocistoscopios flexibles permiten realizar estudios en machos, aunque el diámetro reducido de la uretra y el tamaño del cistoscopio limitan la calidad y cantidad de la muestra, y la precisión en la dirección y posicionamiento del cistoscopio es más difícil. Esto hace que la biopsia cistoscópica sea más complicada y menos exitosa en machos (Childress et al., 2011). La biopsia percutánea, al igual que la citología, puede diseminar el tumor a lo largo del trayecto de la aguja, por lo que se recomienda realizar la toma de muestra mediante cistoscopia o cistotomía. Para un diagnóstico preciso, es crucial tratar primero el proceso inflamatorio o infeccioso asociado al carcinoma de células transicionales (CCT). El CCT se caracteriza por células grandes, exfoliadas y desordenadas, con evidentes cambios anaplásicos, variaciones en la tinción citoplasmática, y células gigantes con núcleos irregulares y cromatina condensada. También pueden observarse células binucleadas y mitosis (Fig 8). Las células neoplásicas a menudo presentan características similares a las de células escamosas, lo que dificulta la diferenciación entre CCT y carcinoma de células escamosas (Martínez de Merlo, 2008).

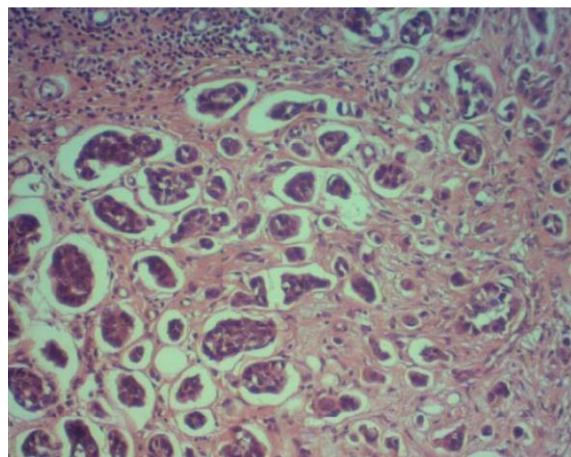


Figura 8. Imagen histológica de CCT en un canino.
Fuente: Martins Leal et al., 2012.

3.3.6.6 Prueba de antígeno tumoral:

La prueba del antígeno tumoral vesical tiene poco valor predictivo positivo (menos del 3%), lo que limita su uso. En humanos, los miARN son ARN no codificantes que regulan la expresión de hasta el 30% de los genes, influyendo en procesos biológicos y siendo utilizados como biomarcadores de enfermedades, incluido el cáncer. Los miARN pueden promover el crecimiento tumoral, por lo que su regulación puede disminuir la proliferación celular. Un estudio mostró que el miARN34 se expresa en células de CCT músculo-invasivo, y su intensidad de expresión puede indicar la sensibilidad al tratamiento con cisplatino, siendo cuantificable en sangre, orina y tejidos fijados con formol. Aunque en humanos y perros con CCT, los patrones de expresión de miARN no coinciden, miR-34a parece funcionar como un supresor tumoral en células caninas de CCT. La expresión de miR-34a aumentó en células tratadas con cisplatino y correlacionó con una mayor sensibilidad al medicamento, tanto en estudios con células caninas como humanas. Esto sugiere que la sobreexpresión de miR-34a puede aumentar la sensibilidad al cisplatino en células de CCT (Vinall et al., 2012).

3.3.6.7 Detección de antígeno tumoral vesical en orina (Brad BTA):

En el mercado está disponible esta prueba, con sensibilidad del 90% y especificidad del 78%, pero se han observado resultados falsos positivos en pacientes con hematuria, proteinuria y glucosuria, por lo que esto demostraría la importancia de evaluar todo el cuadro clínico y utilizar una prueba de cribado positiva para el diagnóstico positivo, pero para el diagnóstico definitivo se sigue requiriendo el examen histopatológico de la masa intravesical, obtenida por cistotomía, cistoscopia o biopsia por catéter (Mutsaers et al., 2003).

3.4 TRATAMIENTO:

Las opciones terapéuticas incluyen cirugía, radioterapia, quimioterapia y combinación de las mismas (Martínez de Merlo, 2008).

En la actualidad, la quimioterapia y los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) son los principales tratamientos para el CCT (Ghisoni et al., 2023).

3.4.1 Cirugía:

Para el caso de esta neoplasia se debe considerar la localización y extensión del tumor, la presencia de metástasis y enfermedades concurrentes como insuficiencia renal, obstrucción uretral, urolitiasis o infección urinaria. En casos de obstrucción urinaria completa donde la cirugía no es posible, se colocan tubos de cistotomía permanentes y se administra tratamiento farmacológico (Martínez de Merlo, 2008).

El CCT es difícil de extirpar debido a que generalmente el tumor se halla en la zona del triángulo vesical, debido a la frecuencia con que afecta a la uretra y que las metástasis al momento del diagnóstico representan más de un 20%. En humanos suele practicarse la cistectomía completa, no así en perros. Se ha descrito cistectomía parcial en caninos con esta afección, pero la recidiva tumoral local y a distancia fue muy alta (80%). Se ha intentado la anastomosis ureterocolónica pero se han reportado complicaciones como hiperamonemia, acidosis metabólica hiperclorémica, uremia y pielonefritis. Para tumores que afectan también la uretra, se ha intentado la vaginouretroplastia, y la ileocistoplastia se ha usado en tumores vesicales no localizados en el triángulo. La citorreducción tumoral, con o sin cistectomía parcial, no se considera una cura quirúrgica, ya que los pacientes suelen experimentar recidiva local meses después de la cirugía. En algunos casos, también se ha observado recidiva del tumor a distancia poco después de la extirpación del tumor primario. La supervivencia postquirúrgica media observada en perros sometidos a citorreducción quirúrgica es de 106 a 125 días (Knapp et al., 1999).

En un estudio de 102 perros con CCT, solo en 2 pacientes se logró la resección completa de la neoplasia primaria con márgenes histopatológicamente libres de tumor, considerándolos libres de la enfermedad. Sin embargo, uno de estos perros presentó recidiva local 8 meses después de la cirugía, y el otro tuvo recidiva a distancia 4 meses después. Además, se observó que la supervivencia después de la cirugía es de solo 106 días en 46 perros sometidos a citorreducción quirúrgica. En casos de recidiva tras la cirugía, se detectan nuevas lesiones alejadas del sitio primario (Mutsaers et al., 2003).

3.4.2 Radioterapia:

No es muy utilizada en casos de CCT canino. Se han documentado casos de radioterapia intraoperatoria (IORT), sobretudo en casos de extirpación parcial del tumor, reportándose una media de supervivencia de 15 meses con recurrencia local o a distancia en la mayoría de los pacientes. Se reportaron efectos colaterales como polaquiuria, incontinencia urinaria, cistitis, estranguria e hidronefrosis (Knapp et al., 1999).

En un ensayo con 16 perros tratados con IORT, 7 fueron diagnosticados con CCT. De estos, 5 recibieron radiación postoperatoria, con tiempos de supervivencia entre 1 y 13 meses. Se observaron complicaciones como estenosis y fibrosis en los uréteres, provocando hidroureter e hidronefrosis, y fibrosis e incontinencia urinaria cuando se irradiaba gran parte de la vejiga. La tasa de recurrencia tumoral fue del 46%. Se recomienda que la dosis total de radiación sobre los uréteres no supere los 3000 cGy para minimizar la fibrosis. En 2 casos, se combinó la radioterapia con quimioterapia utilizando cisplatino, logrando una reducción tumoral y supervivencias de 6 y 7 meses. En otro estudio con 10 perros, se combinó mitoxantrona, piroxicam y radiación fraccionada gruesa, resultando en estabilización de la enfermedad y mejoría clínica en 7 perros, con supervivencias entre 47 y 320 días. Los efectos secundarios incluyeron dermatitis leve, hiperpigmentación e incontinencia urinaria leve, sin remisiones completas o parciales (Henry, 2003).

3.4.3 Terapia fotodinámica:

Este tipo de terapia ha sido empleada en el tratamiento de tumores de vejiga en humanos pero ha demostrado resultados variables. En perros se ha logrado un protocolo eficaz contra CCT, pero aún se sigue investigando. Una evaluación preclínica de terapia fotodinámica (TFD) de vejiga con el agente profotosensibilizante 5-amiolevulínico, que se metaboliza en protoporfirina IX (PpIX) tras su administración oral, evidenció que la fluorescencia de PpIX estaba confinada a la mucosa de la vejiga pero no en la muscular ni en la serosa, considerándose favorable ya que limitaría el efecto citotóxico en el órgano (Henry, 2003).

3.4.4 Quimioterapia:

Este tipo de neoplasia es relativamente resistente a la quimioterapia, y no se han probado protocolos multiagentes agresivos debido a su toxicidad y baja posibilidad de curación. Sin embargo, está indicada en casos donde no es posible realizar cirugía o se utiliza como complemento para el control de enfermedad residual y metastásica tras un tratamiento quirúrgico (Knapp et al., 1999).

Actualmente, la terapéutica de elección para perros con CCT es la quimioterapia combinada con AINE, que mejora la sintomatología clínica y brinda el control de la enfermedad en el 80% de los pacientes. De todos modos, no ofrece cura, y la respuesta es temporal (Monte Mor et al., 2023).

3.4.4.1 Inhibidores de la ciclooxigenasa (COX):

Los efectos antitumorales de los inhibidores de la Cox, en parte se deben a la inhibición de la enzima Cox-6. La isoforma de Cox expresada en la mayoría de los CCT es la Cox-2, ésta también está presente en el tejido renal, en la mácula densa pero la Cox -1 es más abundante en el riñón. Los inhibidores de Cox-2 son una opción más segura al combinarse con cisplatino, ya que no empeoran la nefrotoxicidad que produce el mismo (Knapp et al., 2013).

La Cox-1 es esencial para la homeostasis, produciendo prostaglandinas que protegen la mucosa gástrica, regulan la perfusión sanguínea renal y la coagulación. La Cox-2, en cambio, juega un papel crucial en la inflamación. AINEs selectivos para Cox-2, como el Firocoxib, son eficaces para controlar el dolor y la inflamación. Algunas neoplasias utilizan la expresión de Cox-2 para crecer, posiblemente asociada con angiogénesis, reducción de apoptosis, invasión tisular, metástasis, inflamación y supresión inmune. Por ello, se propone el uso de AINEs selectivos de Cox-2 como tratamiento en ciertos tumores. En perros, neoplasias como el carcinoma de células escamosas, carcinoma renal, CCT, carcinoma prostático, entre otros, expresan Cox-2, a diferencia de las neoplasias mesenquimales o hemolinfáticas. Tanto en medicina humana como veterinaria, se han observado remisiones y control tumoral con AINEs, solos o combinados con quimioterapia (Coutinho y Pereira, s.f.).

En un ensayo clínico con 4 caninos (2 machos y 2 hembras), con sintomatología clínica de hematuria, disuria y polaquiuria y con imágenes ecográficas compatibles con neoplasia; en los cuales se definió el diagnóstico por citología mediante sondaje, y confirmándose por histología el CCT, se observó que 3 de ellos presentaron metástasis en linfonodos abdominales. Uno de los pacientes fue sometido a cirugía para extirpar la masa vesical antes del tratamiento. La terapia propuesta fue Firocoxib a dosis de 5 mg/kg cada 24 horas por vía oral. Todos los perros experimentaron remisión de los signos clínicos entre 5 y 10 días después del inicio del tratamiento. Al mes de comenzar el tratamiento, la ecografía mostró una remisión parcial del tumor en todos los casos, aunque no de las metástasis. No se logró la remisión completa de la neoplasia en ninguno de los pacientes. Los tiempos sin sintomatología fueron de 45 a 120 días, y el tiempo desde el diagnóstico hasta la eutanasia varió entre 180 y 300 días. No se evidenciaron alteraciones analíticas ni efectos secundarios por el Firocoxib. Los resultados fueron similares a los obtenidos con Piroxicam, sugiriendo que el Firocoxib es una opción terapéutica eficaz y segura para el tratamiento paliativo del CCT, mejorando la calidad de vida sin efectos adversos (Aceña et al., 2008).

En un ensayo clínico con 44 perros diagnosticados con CCT y creatinina sérica normal, se investigaron tres tratamientos: Cisplatino solo, Firocoxib solo, y una combinación de ambos. Se excluyeron perros que habían sido tratados con Cisplatino o inhibidores de Cox en los 3 meses previos. El grupo tratado con cisplatino solo, recibió cisplatino a 60 mg/m² intravenosa cada 21 días. La media del intervalo libre de progresión fue de 87 días. Los efectos adversos incluyeron pérdida de peso, supresión de médula ósea y aumento de creatinina sérica. El grupo tratado únicamente con Firocoxib solo, recibió el fármaco a 5 mg/kg vía oral cada 24 horas. Se observó remisión parcial en el 20% de los casos y estabilidad de la enfermedad en el 33%. La media de supervivencia fue de 195 días. Los efectos secundarios incluyeron signos gastrointestinales y, en un caso, insuficiencia renal debido a la progresión del tumor. Mientras que el grupo tratado conjuntamente con ambos agentes, recibieron el Cisplatino y el Firocoxib en las mismas dosis que los grupos de tratamiento único. Este grupo mostró una remisión en el 57% de los pacientes y estabilidad de la enfermedad en el 20%, con una tasa de control de la enfermedad del 77%. El intervalo libre de progresión fue una media de 186 días, superior al grupo con Cisplatino solo. El Firocoxib aumentó la actividad antitumoral del cisplatino al potenciar la apoptosis inducida por el Cisplatino. Los efectos adversos fueron similares a los del Cisplatino solo, aunque el 71% de los pacientes tuvo que suspender el Cisplatino debido a toxicidad antes de la progresión de la enfermedad.

Se concluyó que el Firocoxib tiene efectos antitumorales tanto como agente único como combinado con Cisplatino, mejorando la remisión y la supervivencia, aunque con efectos secundarios similares a los del Cisplatino. Se sugiere considerar la reducción de dosis de Cisplatino o el uso de agentes protectores para reducir la toxicidad (Knapp et al., 2013).

Otro AINE inhibidor de la Cox-2, es el Piroxicam. Se ha empleado a dosis de 0,3 mg/kg cada 24 horas, como agente antitumoral en perros, logrando concentraciones séricas de 15 a 30 mM con pocos efectos tóxicos (gastrointestinales y renales). La actividad antitumoral se observa a dosis bajas, reduciendo así la toxicidad. En un ensayo con 62 perros con tumores de tejidos

blandos, se logró una remisión parcial en 8 perros, incluyendo 3 de 10 con CCT, reduciendo el tamaño del tumor en un 50%. La terapia antitumoral con AINEs, como el Piroxicam, es más efectiva cuando se combina con quimioterapia (Knapp et al., 1999). En otro ensayo clínico con Piroxicam, se trató a 34 perros a una dosis de 0,3 mg/kg cada 24 horas, logrando 2 remisiones completas del CCT, 4 remisiones parciales con una reducción del tumor del 50% y 18 casos de estabilidad de la enfermedad. Sin embargo, 10 perros mostraron progresión de la neoplasia. Los 2 perros con remisión completa vivieron 2,1 y 3,3 años respectivamente, ambos libres de tumor al momento de realizarles la necropsia. Se reportaron signos de toxicidad gastrointestinal en 6 perros y necrosis papilar renal en 2. Estos resultados han motivado estudios en humanos con este fármaco para carcinoma in situ de vejiga.

Se ha combinado la acción del Piroxicam con quimioterapia basada en platino, con respuestas favorables (2 remisiones completas y 8 parciales en un total de 14 perros), pero se vio que debido a esta combinación de drogas aumentó el riesgo de nefrotoxicidad en 12 de los 14 pacientes caninos. Combinado Carboplatino con Piroxicam en 13 perros, se observaron 5 respuestas parciales sin nefrotoxicidad (Mutsaers et al., 2003).

3.4.4.2 Mitoxantrona:

En un ensayo clínico con 50 perros diagnosticados con CCT, se comparó el tratamiento con Piroxicam solo frente a combinaciones de Piroxicam con Mitoxantrona o Carboplatino. Todos los perros recibieron Piroxicam a una dosis de 0.3 mg/kg por vía oral diaria. El grupo tratado con Mitoxantrona estaba compuesto por 26 perros que recibieron este agente terapéutico a dosis de 5.5 mg/m² para perros mayores de 15 kg, o 5 mg/m² para perros menores de 15 kg, administrada por vía intravenosa cada 21 días, junto con Piroxicam. En este grupo, el intervalo libre de progresión (PFI) fue de 109 días, y el 90% de los perros mostró mejoría en los signos clínicos relacionados al tracto urinario. La supervivencia media con este régimen fue de 8 a 11.4 meses. Sin embargo, el 40% de los perros tratados con Mitoxantrona presentó neutropenia. El otro grupo en estudio recibió Carboplatino y estaba compuesto por 24 perros. Se empleó el Carboplatino a dosis de 300 mg/m² para perros mayores de 15 kg o 10 mg/kg para perros menores de 15 kg, administrado por vía intravenosa cada 21 días, junto con Piroxicam. En este grupo, el 75% de los perros mostró mejoría en los signos clínicos del tracto urinario. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el PFI en comparación con el grupo tratado con Mitoxantrona. En comparación con el tratamiento de Piroxicam solo, que tiene una supervivencia media de 5.9 meses, el uso combinado de Piroxicam con Mitoxantrona o Carboplatino mostró una posible prolongación en la supervivencia, con un rango de 8 a 11.4 meses. No se observaron diferencias significativas en el intervalo libre de progresión entre los dos grupos que recibieron la combinación de fármacos (Allstadt, Rodriguez, Boostrom, Rebhun y Skorupski, 2015).

La combinación de Mitoxantrona con Piroxicam logra hasta un 35% de remisión y un 46% de enfermedad estable, por lo que es la combinación más utilizada para el tratamiento de CCT (Knapp et al., 2013).

3.4.4.3 Derivados del platino:

El Cisplatino combinado con Piroxicam ha tenido tasas de remisión del 71% pero no suele utilizarse debido a la importante toxicosis renal seguramente debido a efectos del Cisplatino en los túbulos renales y disminución del flujo sanguíneo renal relacionado con la inhibición de la Cox-1 en vasos sanguíneos renales. Se realizó un ensayo clínico en perros con CCT, donde se compararon tres tratamientos: cisplatino solo, firocoxib solo, y la combinación de ambos. El cisplatino se administró a 60 mg/m² intravenoso cada 21 días, y el firocoxib a 5 mg/kg oralmente cada 24 horas. La toxicidad gastrointestinal se observó en 6 de 15 perros con cisplatino solo, 1 de 15 con firocoxib solo, y 7 de 12 con la combinación. La supresión de la médula ósea ocurrió en el 60% de los tratados con cisplatino, 40% con firocoxib, y 40% con la combinación. La concentración sérica de creatinina fue mayor en los tratados con cisplatino solo o combinado con firocoxib en comparación con los tratados solo con firocoxib. A las 6 semanas, 5 de 15 perros con cisplatino, 2 de 13 con firocoxib, y 5 de 11 con la combinación mostraron niveles elevados de creatinina. La combinación de firocoxib y cisplatino produjo remisión en el 57% de los perros y enfermedad estable en el 20%, con un intervalo libre de progresión promedio de 186 días, frente a 87 días con cisplatino solo y 105 días con firocoxib solo. El firocoxib potencia la eficacia del cisplatino al aumentar la apoptosis de las células tumorales. La toxicidad gastrointestinal, la pérdida de peso, la supresión de la médula ósea y el aumento de creatinina no mostraron diferencias significativas entre los grupos. El 71% de los perros tratados con ambos fármacos tuvieron que suspender el cisplatino debido a toxicidad antes de la progresión del cáncer. El firocoxib solo produjo remisiones parciales en el 20% y enfermedad estable en el 33% de los casos, comparado favorablemente con los resultados obtenidos con piroxicam, aunque no se lograron remisiones completas con firocoxib (Knapp et al., 2013).

El carboplatino es un análogo del cisplatino, conocido por su menor toxicidad renal. Ha mostrado actividad antitumoral en humanos con CCT. También se ha evaluado en perros con dicha enfermedad, donde ha sido bien tolerado aunque parece tener una actividad antitumoral menor que el cisplatino. Se plantea que el piroxicam podría mejorar la actividad antitumoral del carboplatino, y que la combinación carboplatino/piroxicam podría evitar la toxicidad renal asociada con la combinación cisplatino/piroxicam. Un estudio investigó la combinación carboplatino/piroxicam en perros con CCT invasivo. De los 31 perros participantes, 21 recibieron carboplatino a 300 mg/m², y 10 recibieron dosis más bajas (250 mg/m² en 3, 200 mg/m² en 6, y 150 mg/m² en 1). La dosis media fue de 210 mg/m², y cada perro recibió un promedio de 4 tratamientos. La combinación mostró una tasa de remisión del 40%, superior al 10% con carboplatino solo y al 18% con piroxicam solo, aunque no se pudo determinar si el piroxicam mejoró los efectos del carboplatino o viceversa. A pesar de la tasa

de remisión favorable, el protocolo carboplatino/piroxicam no fue óptimo para el CCT canino, ya que no se observaron remisiones completas y las remisiones parciales fueron cortas. La supervivencia media fue de 161 días, comparable a la de perros tratados solo con piroxicam (195 días) en estudios anteriores. La toxicidad, especialmente gastrointestinal, fue frecuente, afectando al 74% de los perros y siendo moderada a grave en el 78% de los casos. La combinación carboplatino/piroxicam tuvo una mayor toxicidad gastrointestinal en comparación con el carboplatino o piroxicam solo. Estos resultados indican que el protocolo carboplatino/piroxicam no es ideal para el tratamiento del CCT canino debido a su corta duración de remisión y alta toxicidad (Boria et al., 2005).

3.4.4.4 Vinblastina:

La vinblastina muestra un potente efecto antiproliferativo contra células de CCT caninas en cultivo, con una inhibición del 50% en la proliferación a concentraciones séricas menores que las dosis estándar in vivo. Esto la hace prometedora debido a su costo inferior comparado con otros quimioterápicos. En un ensayo clínico con perros con CCT, se administró vinblastina a dosis de 3 mg/m² intravenosa cada 2 semanas para perros de más de 15 kg, y 2.5 mg/m² para perros menores de 15 kg debido a la mielosupresión observada con dosis más altas. La dosis se aumentó a 2.75 mg/m² tras dos tratamientos, y luego a 3 mg/m² si no había toxicidad gastrointestinal. De los 28 perros tratados, ninguno alcanzó remisión completa, 10 (36%) lograron remisión parcial, 14 (50%) tuvieron enfermedad estable y 4 (14%) presentaron progresión. La supervivencia media fue de 147 días desde el inicio del tratamiento y de 299 días desde el diagnóstico. Al final del ensayo, 9 perros estaban vivos, 5 sin progresión de la enfermedad. La tasa de remisión del 36% es alentadora, especialmente considerando que los pacientes habían fallado con otros tratamientos. Se utilizaron inhibidores de COX para aliviar el dolor y potencialmente aumentar la actividad antitumoral de la vinblastina, aunque se necesitan más estudios para confirmar esta sinergia. La vinblastina puede ser una alternativa viable para perros con CCT, especialmente cuando otros tratamientos como inhibidores de COX y mitoxantrona han fallado. Es crucial ajustar la dosis inicial según el peso del perro y monitorizar la mielosupresión y toxicidad gastrointestinal. Se espera que futuros estudios optimicen las dosis y evalúen el sinergismo con inhibidores de COX para mejorar la respuesta al tratamiento (Arnold et al., 2011).

3.4.4.5 Clorambucilo:

Se han utilizado varios quimioterápicos y sus combinaciones para el tratamiento del CCT en caninos. Generalmente la elección está entre el piroxicam, mitoxantrona, vinblastina, carboplatino, cisplatino y quimioterapia intravesical con mitomicina. Estos tratamientos pueden provocar remisión del tumor, prolongando y mejorando la vida de los pacientes pero los CCT suelen volverse resistentes a estos agentes con el transcurso del tiempo, resultando en el fallecimiento de los perros a causa de la neoplasia. Actualmente, se investiga la quimioterapia metronómica, que consiste en administrar fármacos a dosis bajas

y de manera repetida para intentar ralentizar el avance del tumor. Aunque se ha utilizado en humanos y roedores con éxito en casos de CCT donde otros tratamientos fallaron, no se ha evaluado específicamente en perros con CCT. La quimioterapia metronómica se enfoca en tratar el cáncer como una enfermedad crónica, controlando en lugar de curando, y se cree que actúa inhibiendo la formación de nuevos vasos sanguíneos en los tumores y modulando el sistema inmunitario del paciente. Un estudio con 30 perros con CCT, que no habían respondido a tratamientos previos como vincristina, vinblastina, deracoxib, firocoxib, mitoxantrona y carboplatino, utilizó clorambucilo, un agente alquilante administrado oralmente. Este tratamiento se aplicó en dosis de 4 mg/m² diariamente, menores a las comúnmente utilizadas. Los resultados mostraron un 3% de remisión parcial, 67% de enfermedad estable y 30% de enfermedad progresiva. El intervalo libre de progresión promedio fue de 119 días. La supervivencia se vio afectada negativamente por la presencia de metástasis a distancia. Los efectos secundarios del clorambucilo fueron mínimos, con solo 2 perros con diarrea y 2 con anorexia. Además, 2 pacientes presentaron letargo y 1 desarrolló anemia, neutropenia y trombocitopenia tras 20 meses de tratamiento, que se resolvieron con la interrupción del tratamiento, aunque el perro falleció varios meses después (Schrempp et al., 2013).

3.4.4.6 Fosfato de toceranib:

Un estudio evaluó la eficacia del fosfato de toceranib (TOC) en 37 perros con CCT. Al inicio, el 16% de los pacientes tenía metástasis en linfonodos, el 14% en la vejiga y el 14% presentaba metástasis a distancia. Aunque existen tratamientos que incluyen radioterapia guiada por imagen, la terapia médica con AINEs y quimioterapia citotóxica sigue siendo la principal opción. La eficacia de estos tratamientos es moderada, con una sobrevida media entre 93 y 194 días, y se ha observado una mejor respuesta con la combinación de cisplatino con firocoxib o piroxicam, aunque con mayor riesgo de toxicidad renal. El fosfato de toceranib, un inhibidor de receptores de tirosina quinasa utilizado para tratar mastocitomas y otras neoplasias en caninos.

En un ensayo clínico con TOC, se administró a 37 perros entre septiembre de 2010 y septiembre de 2017. No se encontraron diferencias significativas en la respuesta según sexo, peso o edad. Los signos clínicos más comunes fueron polaquiuria en 12 perros, hematuria en 23 y estranguria en 16. Al diagnóstico, 7 perros tenían infección urinaria y la anomalía bioquímica más frecuente fue el aumento del nitrógeno ureico en sangre en 9 perros. Los diagnósticos se realizaron por histopatología en 17 de los pacientes y por citología en 8 perros. La localización del CCT fue en el área trigonal en 17 de los pacientes, 11 perros presentaban una masa apical y 8 tenían enfermedad multifocal. Se detectaron presuntas metástasis en linfonodos sublumbar y torácica en 3 perros. Antes de administrárseles TOC, 34 perros recibieron quimioterapia (mitoxantrona, carboplatino, ciclofosfamida, vinblastina, vinorelbina, clorambucilo) y 35 recibieron un AINE (carprofeno, meloxicam, deracoxib, piroxicam). Se administró TOC a dosis de 2,44 mg/kg, con 28 perros tratados 3 veces por semana, 7 a diario y 1 una vez por semana, durante 45 días. Además, 21 perros recibieron un AINE en días alternos. Todos los pacientes experimentaron algún efecto

adverso, mayormente transitorio y leve; el más grave fue azotemia en el 56% de los casos, seguido de efectos gastrointestinales, anorexia y pérdida de peso. El tratamiento con TOC mostró que 1 perro tuvo respuesta parcial y 12 pacientes tuvieron estabilidad de la enfermedad por una media de 128,5 días. El 86,7% de los casos tratados con TOC mostraron beneficio clínico. La combinación de TOC con vinblastina mostró una tasa de respuesta parcial del 40-60%, y 5 pacientes mejoraron los signos clínicos urinarios. El TOC fue bien tolerado y podría tener un efecto sinérgico con los AINEs, aunque todos los perros habían sido previamente tratados con AINEs y otros quimioterápicos sin éxito (Gustafson y Biller, 2019).

3.4.5 Quimioterápicos intravesicales:

La quimioterapia intravesical se utiliza para tratar tumores superficiales en la vejiga, ya sea como complemento a la cirugía, para retrasar o prevenir recurrencias, o como tratamiento definitivo en casos en los que la enfermedad no puede ser resecionada. Su principal ventaja es la posibilidad de administrar fármacos en altas concentraciones directamente sobre el tumor. La eficacia del tratamiento depende de la extensión del tumor y de la capacidad del agente quimioterápico para penetrar la neoplasia. Factores que afectan la penetración del fármaco incluyen su pKa, peso molecular y lipofilia (Knapp et al., 1999).

La vejiga se trata de un órgano hueco, con poca absorción de fármacos en su pared, por lo que se cree que al ingresar un catéter en su luz para administrar directamente el quimioterápico, para que contacte estrechamente con el urotelio, podría tener mejores resultados que los tratamientos médicos convencionales o estándares, donde la medicación es administrada de forma intravenosa (en la mayoría de los casos) y complementada con terapia vía oral. La terapia intravesical permitiría administrar mayores concentraciones de medicamentos en la zona del tumor, minimizando los efectos adversos, dada la menor absorción sistémica del fármaco.

La mitomicina C (MMC) es un agente alquilante que altera proteínas y bloquea el ciclo celular para evitar la división. En medicina humana, se usa intravesical para el CCT superficial de bajo grado y carcinoma in situ de alto grado, mostrando tasas de respuesta completa superiores al 50% sin efectos sistémicos graves. En un estudio clínico con perros sanos, se administró MMC intravesical en concentraciones de hasta 1 mg/ml, con tiempos de permanencia de 5 a 120 minutos, sin cambios bioquímicos o hematológicos, lo que sugiere seguridad en su uso. Sin embargo, su eficacia en CCT de alto grado con invasión muscular aún no se ha evaluado.

En un ensayo clínico con 13 perros con CCT, se utilizó MMC intravesical. El estudio incluyó diferentes razas, y la respuesta al tratamiento se evaluó en 12 perros, ya que 1 fue eutanasiado debido a efectos tóxicos graves. Los resultados fueron positivos: 5 perros presentaron remisión parcial y 7 enfermedad estable. La media del intervalo libre de progresión fue de 119 días y la media de supervivencia desde el inicio del tratamiento fue de 223 días. Se observaron efectos adversos

leves con concentraciones de MMC inferiores a 800 µg/ml, como problemas gastrointestinales y mielosupresión. La absorción sistémica del fármaco puede verse afectada por factores como el tamaño y vascularización del tumor, así como la infección por el catéter. La posibilidad de mielosupresión grave plantea un riesgo, especialmente en casos de neoplasia invasiva. MMC puede ser irritante si se acumula en el prepucio, por lo que se debe tener cuidado al administrar el fármaco. A pesar de estos desafíos, la terapia intravesical ofrece la ventaja de concentrar el quimioterápico directamente en la neoplasia, lo que podría reducir costos en comparación con el tratamiento sistémico (Abbo et al., 2010).

En los últimos años, se han empleado agentes citostáticos adyuvantes endovesicales e inmunomoduladores para reducir la recurrencia del CCT, pero entre el 30% y el 50% de los casos recidivan en 24 meses y entre el 15% y el 30% progresan a tumores infiltrantes. El tratamiento intravesical se aplica después de la resección transuretral, y la tasa de recidiva es el principal indicador de eficacia. La quimioterapia neoadyuvante pre-resección transuretral es la mejor forma de evaluar el potencial antitumoral de estas terapias. Para tumores sólidos resistentes a terapias conservadoras, la combinación de hipertermia local con agentes citostáticos ha mostrado ser una opción innovadora y prometedora. En perros, se ha investigado una técnica que combina hipertermia local inducida por microondas y quimioterapia intravesical, a veces con radioterapia. La sinergia entre quimioterapia y radioterapia, junto con la hipertermia local, puede eliminar células tumorales *in vitro* e *in vivo*. El efecto antitumoral depende de la temperatura y del fármaco utilizado. En las décadas de 1960 y 1970, se usó hipertermia intravesical mediante irrigaciones de agua caliente, pero con resultados limitados, ya que solo afectaba la superficie del tumor y no la masa subyacente. En la actualidad se han propuesto varias técnicas de hipertermia local, entre las que se destacan el ultrasonido y las radiaciones electromagnéticas no ionizantes, como son las radiofrecuencias. En este estudio, se utilizó radiación electromagnética de microondas a través de un aplicador cilíndrico, que mejora la distribución homogénea de energía en la pared de la vejiga. El tratamiento consistió en 8 sesiones semanales de inducción y 4 mensuales de mantenimiento, cada una de 60 minutos con gel anestésico uretral, manteniendo una temperatura media de 42,09°C durante al menos 40 minutos. La hipertermia afecta más a las células tumorales que a las normales, inhibiendo la respiración celular y la síntesis de ADN y proteínas, bloqueando así las células en la fase S (donde la célula sintetiza una copia del ADN en su núcleo), lo que provoca lesiones celulares letales y estimula la inmunidad del huésped. La hipertermia local sola tiene resultados limitados, pero muestra una sinergia significativa cuando se combina con agentes citostáticos. Se utilizó un aplicador intravesical de microondas a 915 MHz para calentar las paredes de la vejiga, con un catéter transuretral con balón que permite la administración de la solución citostática y la inserción de termopares para medir la temperatura en la superficie del urotelio. El fármaco se administra automáticamente y se vuelve a inyectar una vez enfriado, evitando el sobrecalentamiento (Owusu, Abern y Inman, 2013).

3.4.6 Electroquimioterapia:

La electroquimioterapia (TEC) es una técnica local que combina agentes antitumorales con pulsos eléctricos aplicados sobre la zona tumoral para potenciar el efecto citotóxico del fármaco. Ha mostrado eficacia en humanos y en perros con melanomas, carcinomas, mastocitomas, sarcomas y carcinoma de células escamosas, así como en cáncer de vejiga en humanos y ratas. En perros, se ha utilizado con éxito en carcinoma del saco anal y nasal, destacándose por su alta eficacia, bajo costo y selectividad por tejidos neoplásicos, conservando estructuras anatómicas importantes. En el tratamiento del cáncer de vejiga en caninos, se aplicó TEC con bleomicina intravenosa (BLM). La BLM, un agente alquilante, se administra sistémicamente para distribuirse homogéneamente en los tejidos y su electropermeabilización mejora su captación intracelular. La TEC causa muerte celular por daño en el ADN y necrosis celular en tejidos infiltrados por células neoplásicas. Sin embargo, la aplicación en tumores con infiltración en la serosa conlleva riesgos como infección urinaria y rotura de vejiga, por lo que se excluyeron pacientes con afección en la serosa en el estudio. El estudio incluyó 21 perros con carcinoma urotelial espontáneo de vejiga. Se administró BLM a una dosis de 15,000 UI/m², diluida en 5 ml de solución salina, y se aplicaron pulsos eléctricos con un electrodo de 6 agujas sobre el tumor y la pared interna de la vejiga. Las sesiones se realizaron entre 33 y 70 días, dependiendo de la respuesta del paciente. Ningún perro falleció durante la cirugía, el tratamiento o el postoperatorio inmediato. 19 perros presentaron efectos indeseados leves, como polaquiuria y estranguria, sin impacto negativo en la calidad de vida. 2 perros desarrollaron estenosis uretral, fueron tratados con una sonda “doble J”, recuperándose con buena calidad de vida. La TEC demostró seguridad y viabilidad, con una remisión completa en 13 perros (62%) y respuesta parcial en 5 (24%). La sobrevida media fue de 420 días, con una media libre de enfermedad de 405 días. Los perros con remisión completa tuvieron una sobrevida global significativamente mejor, y el tiempo medio de respuesta fue de 371 días. El 77% de los perros en remisión completa requirió una sola sesión de TEC, el 15% necesitó 2 sesiones y el 8% requirió 3. Se detectaron focos neoplásicos microscópicos en 5 perros con remisión completa, quienes fueron sometidos a una sesión adicional de TEC, mientras que los tutores de otros 8 perros rechazaron cirugía adicional. De los 5 con remisión parcial, solo 1 desarrolló progresión local. El tiempo medio hasta la recidiva tumoral fue de 354 días. 2 perros murieron por progresión de la enfermedad, 1 con metástasis pulmonar, a los 517 días del tratamiento con TEC. De los 19 perros restantes, 6 murieron sin evidencia neoplásica, 10 con evidencia macroscópica del tumor y 3 antes de poder evaluar la respuesta. Al final del estudio, 2 perros seguían vivos, uno con remisión completa y otro con recidiva tumoral (Monte et al., 2023).

3.5 METASTASIS:

Las metástasis suelen detectarse al momento del diagnóstico, aunque en algunos casos pueden desarrollarse después del tratamiento. Se estima que el poder metastásico de este tumor es del 50%. Aunque se logre controlar el tumor primario, ya sea mediante cirugía, quimioterapia, o una combinación de ambos,

existe un riesgo elevado de metástasis, tanto locales como a distancia. Las metástasis pueden diseminarse comúnmente a través de sistema linfático hacia linfonodos regionales y órganos como pulmones, bazo, hígado, lo que agrava aún más el pronóstico y la calidad de vida del paciente. Se han descrito menos frecuentemente metástasis vía hematológica hacia los huesos (Fulkerson y Knapp, 2015).

Existe la posibilidad de siembra de células de carcinoma durante procedimientos de biopsia percutánea en humanos y caninos. La siembra de células neoplásicas puede ocurrir durante la extracción de la aguja de la masa a través de la piel, especialmente en biopsias percutáneas. Aunque es poco común, el CCT tiene una mayor probabilidad de causar siembra de células en comparación con otros tumores. Varios factores pueden influir en la posibilidad de la siembra de células neoplásicas, como las técnicas de biopsia utilizadas y la contaminación del instrumental quirúrgico. En casos de cáncer de vejiga, la siembra de células neoplásicas también puede ocurrir durante procedimientos laparoscópicos debido a la contaminación con células tumorales. Es esencial tomar las precauciones adecuadas durante los procedimientos de biopsia para prevenir la propagación de células cancerígenas y disminuir el riesgo de metástasis (Merickel, Lawrence, Young y Thomson, 2021).

3.6 PRONÓSTICO:

El principal factor pronóstico se relaciona con el estadio clínico en función de la clasificación TNM. Si bien se ha descrito la aparición de metástasis aproximadamente en un 50% de los casos, en la mayoría de los pacientes, la causa de muerte es la progresión de la enfermedad local que lleva a la obstrucción del tracto urinario (Abbo et al., 2010).

La media de supervivencia es menos de un año, independientemente del tratamiento, a excepción de los casos en que la neoplasia se ubica en el ápex de la vejiga, donde la cistectomía parcial y quimioterapia pueden aumentar la supervivencia a 2 años (Merickel et al., 2021).

Se han realizado algunos tratamientos paliativos locales como la ablación cistoscopia con láser guiada por ecografía, la colocación de stents uretrales o cistotomías y la derivación quirúrgica para intentar restaurar la permeabilidad uretral en casos de obstrucción (Ghisoni et al., 2023).

3.7 CCT EN HUMANOS:

Si comparamos el CCT en caninos con el de humanos encontramos que son muy similares, siendo una de las pocas diferencias que en humanos se da 4 veces más en hombres que en mujeres, al contrario de lo que ocurre en perros. Aún no se sabe el porqué de esta diferencia en la predilección por el sexo; en caso de los humanos, se cree que el tabaquismo y exposiciones ocupacionales

podrían suponer mayor riesgo de aparición de este tumor en hombres y en caninos esto es irrelevante. En el caso de los caninos machos se cree que podrían tener menos posibilidad de contraer el tumor vesical debido a que como los machos con acceso al exterior, orinan con más frecuencia que las hembras para marcar su territorio, podría ser que tienen menor tiempo de exposición del urotelio a carcinógenos, además las hembras tienen mayor proporción de grasa corporal que podría llegar a ser un motivo de mayor aparición del tumor ya que se almacenarían más los carcinógenos ambientales de tipo lipofílicos en la grasa. Todavía no se puede explicar por qué los animales castrados son más predispuestos al CCT (Knapp et al., 1999).

El cáncer de vejiga en humanos es el séptimo tumor sólido más diagnosticado en el mundo, con aproximadamente 549.000 casos nuevos y 200.000 muertes al año. En la mayoría de los casos se desarrolla en personas del sexo más en hombres en torno a los 70 años y aproximadamente el 75% de los casos se trata de un tumor de vejiga no músculo invasivo con sobrevida a largo plazo, pero alto riesgo de recurrencia o a progresión de la enfermedad a músculo invasiva o metastásica (Pijpers et al., 2021). Hasta el momento, la terapia intravesical en humanos ha sido utilizada casi exclusivamente en pacientes con CCT superficial. La cistectomía continúa siendo el tratamiento de elección para el CCT invasivo a diferencia de lo que sucede en caninos (Abbo et al., 2010).

El carcinoma de células transicionales invasivo de grado intermedio a alto (InvTCC) es el tipo de tumor vesical más letal en perros. En Estados Unidos, se estima que entre 20,000 y 30,000 de los 70 millones de perros desarrollan este tumor anualmente. Dado que el InvTCC en perros presenta similitudes significativas con el de humanos en términos de histología, características celulares y moleculares, comportamiento biológico, metástasis y respuesta a quimioterapia, es que se ha puesto mucho interés en el estudio de pacientes caninos que se utilizan como modelo de la enfermedad en humanos. Dadas las notorias similitudes se ha apostado al estudio de la enfermedad en caninos para poder evaluar el papel del componente genético en el desarrollo de la neoplasia, las interacciones ambientales, evaluar respuestas a nuevas terapias y así trasladar los resultados favorables a los humanos. Los roedores, por otro lado, presentan tumores vesicales con características diferentes por lo que no es relevante utilizar esta especie como modelo para explorar nuevos métodos y terapéuticas (Dhawan, Ramos-Vara, Stewart, Zheng y Knapp, 2008).

Informes oncológicos en medicina humana han revelado actividad quimiopreventiva y antitumoral de inhibidores de la Cox-2 como el piroxicam contra el cáncer de vejiga, el cáncer colorrectal y otros carcinomas. Se administraría a dosis de 0,3 mg/kg diarios vía oral. Como otros AINEs los efectos indeseados suelen ser gastrointestinales y nefrotoxicidad (Henry, 2003).

Estudios clínicos en humanos, han demostrado que la respuesta a la quimioterapia intravesical depende de la localización, el estadio de los tumores así como de su capacidad para responder a la quimioterapia. Las respuestas variables a tratamientos intravesicales con mitomicina C se deben a que la concentración de este principio activo en la vejiga puede ser entre 10 y 20 veces mayor que la concentración inicial del fármaco en el plasma. Se ha visto menor

resultado del tratamiento con dicho fármaco en tumores de alto grado y estadio alto comparado con tumores superficiales, se asume que este resultado probablemente sea por la baja exposición del fármaco en tejidos profundos y a la sensibilidad del tumor a la mitomicina C. Hay una gran similitud en las características de penetración de la doxorrubicina y la mitomicina C en la vejiga humana. En ambos casos, la absorción es limitada por su penetración en el urotelio con un gradiente de concentración de 30 veces. El transporte de estos agentes ocurre por difusión pasiva y eliminación por capilares perfundidos. La unión tisular de la doxorrubicina es de 10 a 500 veces superior que su unión a las proteínas plasmáticas. Tanto para la doxorrubicina como para la mitomicina C administradas intravesical, la concentración plasmática está muy por debajo del nivel tóxico, es decir, 400 ng/ml para la mitomicina C y 500 ng/ml para la doxorrubicina. La semejanza entre la penetración de ambos fármacos sugiere que ambos tienen ventajas farmacocinéticas comparables (Wientjes, Badalament y Au, 1996).

En el último tiempo, la tasa de supervivencia a 5 años, de pacientes con cáncer de vejiga en Estados Unidos es de aproximadamente un 80%. El tratamiento en base a cisplatino es difícil debido a que la mayoría de los pacientes tienen edad avanzada y los resultados suelen ser precarios, con una media de supervivencia de 14 a 15 meses a pesar de utilizar combinaciones de quimioterápicos. Surge como necesidad, el estudio de otros tratamientos para esta enfermedad, es así el caso de los inhibidores de puntos de control que han dado un giro a la terapéutica en pacientes con cáncer urotelial metastásico. Se han logrado mejorías en la sobrevida, y en la duración de respuestas con estos agentes. Para el caso del tratamiento en humanos, se trata de mantener un tratamiento conservador, con el objetivo de preservar la funcionalidad de la vejiga mediante la resección transuretral del tumor, conjuntamente con la utilización de terapia intravesical. El tratamiento más común para pacientes con cáncer de vejiga de bajo riesgo es la resección tumoral seguida de una dosis única de mitomicina intravesical. Para tumores de riesgo medio o alto, se utiliza terapia intravesical adicional con *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) para reducir el riesgo de progresión o recurrencia. En casos de alto grado, se recomienda la cistectomía radical, con una sobrevida del 85-90%, aunque es necesario un seguimiento con cistoscopia y citología de orina para detectar recidivas. La quimioterapia neoadyuvante con cisplatino mejora la sobrevida, pero en casos de insuficiencia renal se considera carboplatino, aunque es menos eficaz. Para quienes no son candidatos a cistectomía radical, se sugiere un tratamiento combinado con resección transuretral, radioterapia y quimioterapia. La terapia intravesical es el tratamiento de elección después de la resección tumoral para prevenir recidivas y tratar la enfermedad residual, siendo BCG el agente más utilizado. Este induce una respuesta inmune local que suprime el crecimiento tumoral. Los inhibidores de puntos de control, como atezolizumab, pembrolizumab, avelumab, nivolumab y durvalumab, se han introducido en el tratamiento de neoplasias vesicales, especialmente en tumores con alta carga mutacional. El avance en la genética tumoral permite guiar terapias más específicas y eficaces. Aunque la quimioterapia sigue siendo el tratamiento principal para el cáncer de vejiga, la inmunoterapia ha ganado protagonismo, especialmente como terapia de segunda línea o de mantenimiento en combinación con quimioterapia basada en

cisplatino o platino, mejorando significativamente la sobrevida de los pacientes (Rhea, Mendez-Martí, Kim y Aragón-Ching, 2020).

Aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con BCG presentan recidiva dentro de los 5 años posteriores al inicio del tratamiento, lo que indica un mal pronóstico. La Asociación Europea de Urología (EAU) recomienda la cistectomía radical en estos casos, pero debido a la pérdida de calidad de vida asociada a esta cirugía, muchos pacientes prefieren conservar la vejiga, lo que hace necesarias terapias alternativas. Para los pacientes que no responden al BCG, se consideran opciones como la inmunoterapia, quimioterapia y quimioterapia intravesical hipertérmica, que mejora la absorción del fármaco, activa el sistema inmunitario e inhibe la angiogénesis tumoral. Un estudio realizado en 56 pacientes con tumor de vejiga no músculo invasivo y una media de edad de 73 años, mostró que 15 pacientes fueron clasificados con enfermedad recidivante y 41 como refractarios, con la mayoría de las recurrencias ocurriendo durante el tratamiento de mantenimiento con BCG. De los pacientes con carcinoma in situ (CIS), el 70% tuvo una respuesta completa a los seis meses. La supervivencia libre de recurrencia fue del 53% al año y del 35% a los dos años. El Grupo Internacional de Cáncer de Vejiga (IBCG) considera estos resultados clínicamente significativos para un tratamiento que mantiene la vejiga del paciente, cumpliendo los criterios de una supervivencia libre de recurrencia del 30% o más a los 12 meses y una respuesta completa del 25% o más a los 18 meses para la enfermedad papilar, y una respuesta completa del 50% a los seis meses para el CIS (Pijpers et al., 2021).

4. OSTEOPATÍA HIPERTRÓFICA PARANEOPLÁSICA:

La osteopatía hipertrófica (HO) es una neoformación ósea perióstica difusa en los huesos largos, con un pronóstico generalmente desfavorable, ya que la mayoría de los casos resultan en muerte o eutanasia poco después del diagnóstico. Es una manifestación indirecta de un tumor maligno en otra parte del cuerpo, lo que hace que el diagnóstico precoz sea crucial para mejorar las posibilidades de tratamiento. Aunque es más común en humanos y perros, también se ha observado en caballos, vacas, ovejas y gatos. La HO suele ser secundaria a masas neoplásicas o infecciosas intratorácicas, y menos frecuentemente a masas intraabdominales. En perros, generalmente se asocia con masas torácicas, presentándose con deformación simétrica de tejido blando y formación de hueso nuevo en los huesos largos, sin destrucción del hueso cortical, y puede causar claudicación grave. El pronóstico depende de la causa subyacente, y la tasa de supervivencia varía según la gravedad de la enfermedad. El tratamiento incluye la extirpación del tumor, quimioterapia, radioterapia, y el uso de AINES de forma paliativa. El diagnóstico requiere técnicas de imagen para identificar la causa primaria (Ezzeldeen et al., 2022).

Las teorías actuales sobre las posibles causas de HO sugieren que la enfermedad podría estar ocasionada por un tumor primario, así como por su metástasis.

Los casos de HO suelen relacionarse con neoplasias pulmonares o metástasis de tumores a distancia, pero puede originarse también por un cuerpo extraño bronquial, endocarditis de origen bacteriana o por una infección por *Dirofilaria immitis*, por un granuloma esofágico a causa de *Spirocerca lupi*, y otras causas (de Souza e Silva et al., 2020).

En perros generalmente es diagnosticada como síndrome paraneoplásico con tumor pulmonar primario o metastásico. Se han descrito causas neoplásicas extrapulmonares como tumores de vejiga (CCT), renal, entre otros.

Los cambios fisiopatológicos clásicos de la HO son el aumento periférico con proliferación de tejido conectivo vascular y por último, la formación de espículas óseas (Withers et al., 2013).

5. OBJETIVOS:

5.1 Objetivo general:

- Describir un caso clínico de carcinoma de células transicionales en un canino hembra tratado con quimioterapia intravesical en el Centro Hospital Veterinario de la Facultad de Veterinaria, UdelaR.

5.2 Objetivos específicos:

- Realizar una revisión actualizada de la bibliografía existente acerca de las terapias utilizadas para el tratamiento del carcinoma de células transicionales en vejiga en caninos
- Realizar una revisión bibliográfica comparativa acerca de las terapias utilizadas en esta patología en medicina humana con énfasis en quimioterapia intravesical.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Presentación del caso clínico:

Heidi, una perra mestiza (cruza de Ovejero Alemán), de 10 años de edad, fue atendida durante 4 meses en una clínica veterinaria particular debido a un cuadro de hematuria persistente. Posteriormente, fue derivada al Hospital de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de la República (UdelaR), donde tuvo su primera consulta el 27 de abril de 2015, siendo registrada bajo el número de ficha 596/15.

Ficha clínica Anamnesis:

Durante la evaluación inicial de Heidi, se recopiló la siguiente información: en la anamnesis ambiental, el tutor informó que la paciente convivía con otra perra y una gata castrada en un galpón, y que recibían alimentación casera. En cuanto a la anamnesis sanitaria, no contaba con vacunación vigente, aunque había sido

desparasitada hacía 3 meses. Según la anamnesis remota fisiológica y patológica, la paciente estaba castrada y no había tenido enfermedades previas. En la anamnesis próxima patológica, se reportó que había presentado hematuria durante los últimos 4 meses.

Examen objetivo general:

Durante la inspección, se observó que presentaba una falsa xifosis y un aumento de grosor en el tercio distal de ambas extremidades anteriores, que a la palpación tenían una consistencia firme, sin reacciones álgidas. Los linfonodos submaxilares y retrofaríngeos no mostraron anomalías al tacto, pero los linfonodos inguinales estaban levemente aumentados de tamaño. La temperatura rectal era de 38,4°C, la frecuencia respiratoria de 38 respiraciones por minuto y la frecuencia cardíaca de 80 latidos por minuto. La mucosa conjuntival estaba hiperémica, y el tiempo de llenado capilar era menor a 1 segundo. El peso de la paciente era de 28,5 kg. Durante la exploración clínica, se palpó una tumoración indolora en la región abdominal, aunque manifestó molestia a la presión en el área de proyección renal.



Figura 9. En la foto se observa la tumefacción en tercio distal de ambos miembros anteriores de la paciente Heidi en su primera consulta en el Hospital de Facultad de Veterinaria de la Universidad de la Republica.

Fuente: modificado de Cazzuli, Dietrich, Rodrigues y Larrosa, 2017.

6.2 Diagnóstico

Estudios paraclínicos:

Se indicaron los siguientes estudios colaterales: radiografía de tórax (triple incidencia) y de miembros anteriores, ecografía abdominal, hemograma, bioquímica sanguínea para valorar urea, creatinina, calcio y fósforo. Dichos estudios fueron realizados en el hospital de facultad.

Las radiografías de ambos miembros anteriores (en proyecciones dorsal -palmar y latero - lateral) y de tórax fueron realizadas con un equipo VetterRems 100 y se utilizaron películas de la marca Kodak con un procesador automático SRX-101A. Para las radiografías de control (el 02 de marzo de 2017) se utilizó un digitalizador de la marca Kodak DirectView, Sistema Classic CR Carestream.

La ecografía abdominal solicitada en primera instancia, así como las de control (realizadas el 18 de agosto de 2015 y el 02 de marzo de 2017), fueron realizadas con equipo fijo de ultrasonografía marca Toshiba Nemio MX. Además de la bioquímica sanguínea realizada inicialmente, la paciente fue sometida a sucesivos controles sanguíneos para evaluar funcionalidad hepática y renal, así como controles de orina.

En cuanto a la radiografía inicial de tórax (incidencia lateral derecha), no hubo evidencias de alteraciones óseas en parrilla costal ni signos radiográficos de metástasis pulmonar. Al realizarse la ultrasonografía abdominal solicitada durante la consulta se observó tamaño y ecoestructura renal conservada para la edad y una neoformación en la pared del cuerpo de la vejiga, de 8,2 cm x 6,5 cm aproximadamente, de aspecto heterogéneo, irrigada y con bordes irregulares; se encontró señal Doppler, que ocupaba parte de la vejiga sin compromiso del trígono vesical. El resto del abdomen, sin particularidades.

Según lo observado inicialmente en la ecografía abdominal y radiografía de tórax, podemos suponer que al momento del diagnóstico, se trataba de un tumor con la estadificación del sistema TNM (tumor/nodo/metástasis) que la OMS (Organización Mundial de la Salud) ha establecido para el cáncer de vejiga canino, que clasifica a los tumores según la extensión local y las metástasis locales, regionales o a distancia.(Knapp et al., 1999), en estadio T2 N0 M0 (teniendo en cuenta el tamaño inicial de la masa de 8.2 x 6.5 cm).

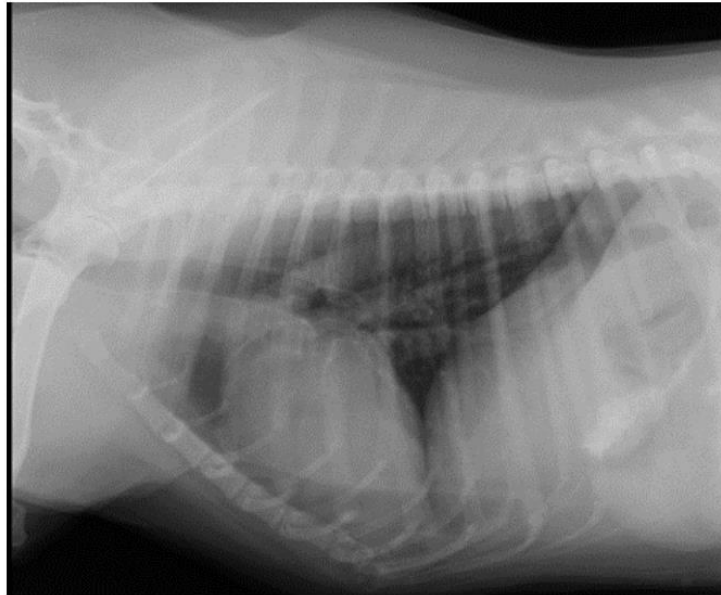


Figura 10. Primer radiografía de tórax realizada. En esta incidencia lateral derecha puede constatar la ausencia de metástasis pulmonar y de alteraciones óseas en parrilla costal.
Fuente: modificado de Dietrich, 2019.



Figura 11. Primer ecografía vesical realizada, donde se aprecia la neoformación en la luz, de aspecto heterogéneo, con bordes irregulares, de 8,2 x 6,5 cm que ocupando casi la totalidad de la luz de la vejiga. Por lo que se observa en la imagen, la masa no está afectando el triángulo vesical.

Fuente: adaptado de Cazzuli, et al., 2017.



Figura 12. Se aprecia señal doppler positiva en la primera ecografía realizada.
Fuente: adaptado de Dietrich, 2019.

Diagnóstico de osteopatía hipertrófica paraneoplásica:

La radiología realizada inicialmente reveló evidencias de osteopatía hipertrófica paraneoplásica. Se visualizó la presencia de neoformaciones óseas periostales simétricas de patrón mixto a lo largo de las diáfisis de los huesos largos. En la incidencia antero - posterior de miembros anteriores se observaron signos radiológicos de inflamación de tejidos blandos en ambos carpos y reacción perióstica con neoformación ósea de patrón mixto en metáfisis distal de cúbito y ulna y laminar en las diáfisis de los metacarpos, con mayor evidencia de lesión en miembro torácico derecho. Radio y ulna presentaron patrón laminar en diáfisis distal y en metacarpianos el patrón también era laminar, mientras que en metáfisis era espiculado.



Figura 13. Radiografía inicial, compatible con osteopatía hipertrófica, donde se visualiza inflamación de tejidos blandos en ambos carpos con reacción perióstica y neoformación ósea en metacarpos y tercio distal de cubito y radio.

Fuente: adaptado de Dietrich, 2019.

Diagnóstico definitivo de CCT:

Para la toma de muestras de la neoformación vesical se realizaron biopsias por endoscopía con un fibroscopio flexible de 5 mm de marca Olympus, las muestras fueron remitidas para análisis histopatológico a un laboratorio particular especializado.

El estudio histopatológico de la masa vesical confirma el diagnóstico presuntivo de carcinoma de células transicionales (CCT). Fueron remitidas 6 muestras del tumor, en todas se observó la capa mucosa, el epitelio de revestimiento vesical con aumento de espesor de todas sus capas, invadiendo submucosa en 2 de las muestras. Se observaron células neoplásicas ovales a poliédricas con moderado citoplasma eosinófilo, levemente vacuolado, con bordes bien nítidos y núcleo grande, redondo e hipercromático. Se evidenció dilatación quística en algunas de las glándulas.

6.3 Tratamiento:

Al diagnosticarse la osteopatía hipertrófica paraneoplásica (OHP) y el CCT, se comenzó tratamiento con AINES (antiinflamatorio no esteroideo) en comprimidos (firocoxib) a una dosis de 5 mg/kg cada 24 hrs y se mantuvo durante todo el tratamiento.

Se inició el tratamiento quimioterápico para el CCT con cisplatino, a dosis de (60 mg/m²) vía intravesical el cual fue realizado bajo sedación en todas las aplicaciones. El tratamiento se realizó en 2 ciclos debido a la alteración en los valores de la bioquímica sanguínea, luego de efectuada la tercera sesión del cisplatino.

La primera aplicación se realizó el 21 de mayo de 2015, fueron 3 tratamientos en el primer ciclo y de 2 en el segundo, siendo de 30 días el intervalo entre los tratamientos correspondientes a un ciclo.

El 01 de octubre de 2015 comenzó el segundo ciclo luego de un período de descanso de unas 9 semanas.

La última aplicación del quimioterápico intravesical fue a los 6 meses y medio de haber confirmado el diagnóstico del tumor intravesical (el 05/11/2015).

El firocoxib indicado inicialmente cada 24 horas, se espació cada 48 hrs debido a que la paciente presentó alteraciones digestivas el 22 de marzo de 2017.

6.4 Controles:

El control ecográfico fue realizado el 18 de agosto de 2015, casi a los 4 meses de la ecografía inicial, y aproximadamente a los 3 meses de iniciado el tratamiento con cisplatino intravesical y firocoxib oral, lo que se pudo constatar por este medio fue una reducción de la masa vesical; que pasó a medir 4 cm x 3 cm sin cambios estructurales. La pared contigua estaba levemente irregular. La vejiga presentaba escaso sedimento de tipo celular. No se encontraron linfadenopatías evidentes ni otras alteraciones en cavidad abdominal.



Figura 14. Primer ecografía control, realizada el 18 de agosto de 2015 donde se observa una notoria disminución en el tamaño de la masa tumoral, que pasó de medir 8,2 cm x 6,5 cm a 4 cm x 3 cm.

Fuente: adaptado de Dietrich, 2019.

Prácticamente a los 23 meses del diagnóstico, fue realizada otra ultrasonografía con el fin de realizar un control. La vejiga aparecía con pared delgada y su contenido se presentaba con moderada cantidad de sedimento de aspecto celular. Se apreciaba una masa hipoeoica irregular a nivel de la pared derecha de 1,8 cm x 1,5 cm aproximadamente, sin otras alteraciones en el resto del abdomen.



Figura 15. Ecografía control realizada el 02 de marzo de 2017, donde se observa franca disminución del CCT, pasando de 4 cm x 3 cm a 1,8 cm x 1,5 cm. Su localización sigue remitiéndose a la pared derecha del cuerpo del órgano.

Fuente: adaptado de Cazzuli, et al., 2017.

Al mismo tiempo fue realizado un control radiológico de miembros anteriores, encontrándose lesiones periósticas en distal pero de aspecto más liso, radiodenso y con disminución del tejido blando circundante (indicio de inactividad perióstica).



Figura16. Radiografía control de miembros anteriores luego de casi 23 meses desde el diagnóstico de osteopatía hipertrófica. En la imagen se observan signos de menor agresividad de la lesión, como es el aspecto más liso y radiodenso de los huesos.
Fuente: adaptado de Cazzuli, et al., 2017.

La radiografía control de tórax, que se efectuó al mismo tiempo que la de control de miembros anteriores, el 02 de marzo de 2017, no reveló alteraciones.



Figura 17. El control radiológico de tórax realizado prácticamente a los 2 años de la radiografía inicial luego del diagnóstico de CCT y OHP, continúa sin revelar alteraciones.
Fuente: adaptado Dietrich, 2019.

En cuanto a los análisis sanguíneos, tanto los iniciales como los controles se mantuvieron dentro de los límites establecidos para la especie, a excepción de la urea, creatinina y fosfatasa alcalina sérica (FAS) que aumentaron sus valores por encima de los de referencia cuando se comenzó con el quimioterápico pero luego disminuyeron o normalizaron sus valores durante el tratamiento.

FECHA	UREA (mg/dl)	CREATININA (mg/dl)	FAS (U/l)
VALORES	21.42 - 64.28	1.0 – 2.0	17 -111
REFERENCIA			
28/4/2015	49.62	1.01	-
18/6/2015	119.45	1.40	121
13/7/2015	94.47	1.26	109
10/8/2015	136.98	2.3	59
18/9/2015	83.59	1.6	-
28/10/2015	94.45	1.7	75
27/11/2015	124.82	1.7	75

Tabla 4. Valores sanguíneos obtenidos durante controles de sangre durante el período donde recibió el tratamiento con cisplatino intravesical y el firocoxib oral.

Fuente: adaptado de Dietrich, 2019.

El último control clínico fue realizado el 4 de mayo de 2017. El tutor comenta que la paciente no volvió a presentar síntomas urinarios ni locomotores y que durante ese período de tiempo mantuvo una buena calidad de vida.

Varios meses después del último control, la paciente falleció por causas que no se relacionan al CCT.

7. DISCUSIÓN:

El paciente relatado en este trabajo es una hembra canina, lo cual concuerda con lo mencionado por Henry (2003), quien señala una mayor predisposición de las hembras a desarrollar esta condición. Así mismo, coincide con lo expuesto por Knapp et al. (1999), quienes indican un mayor riesgo en hembras castradas, Según Mutsaers et al. (2003) no se ha encontrado asociación entre la raza y la neoplasia. Por otro lado, Glickman et al. (2004) sugieren una predisposición genética en los terriers que los hace más susceptibles al CCT. El caso descrito no estaba relacionado con el grupo de los terriers, ya que es cruce de ovejero alemán. Con respecto a la edad de presentación registrada por Knapp et al. (1999) y Moore (1990) que es de 11 años, el presente caso clínico tenía 10 años al momento del diagnóstico.

Según la bibliografía consultada, los signos clínicos más comunes de este tumor incluyen hematuria, estranguria, disuria y polaquiuria, coincidiendo con los signos presentes en la paciente. El motivo de consulta fue un cuadro de hematuria de 4 meses de evolución, lo cual concuerda con lo descrito por Vinadell, Kult y de Vere (2011), quienes sugieren que el diagnóstico de esta enfermedad suele realizarse en una etapa avanzada cuando ya se manifiestan los signos clínicos anteriormente mencionados.

Si bien la mayoría de los autores coinciden en que la localización habitual del CCT es en el área del triángulo vesical (Knapp, 1999; Martínez de Merlo, 2008), la presencia del tumor en otras regiones también es posible, como se observó en este estudio clínico, donde el tumor se encontraba en la pared del cuerpo de la vejiga sin alterar al triángulo.

En cuanto a los análisis de sangre, según Martínez de Merlo (2008) el hemograma generalmente muestra resultados dentro de los rangos normales, a excepción de casos de hematuria severa que puedan inducir anemia. De manera similar, en los análisis bioquímicos, los niveles de urea y creatinina suelen estar dentro de los límites normales, salvo en situaciones de obstrucción urinaria total, que pueden elevarlos por encima de los valores de referencia para la especie. En nuestro caso, los análisis sanguíneos, tanto los iniciales como los controles, se mantuvieron dentro de los límites establecidos. Sin embargo, se observó un aumento en los niveles de urea, creatinina y FAS por encima de los valores de referencia al iniciar la quimioterapia, aunque luego estos valores disminuyeron o se normalizaron durante el tratamiento.

Para la elección del tratamiento, se consideraron diversos enfoques. Según Martínez de Merlo, el control del crecimiento tumoral, el control de metástasis y la reducción de los signos urinarios son objetivos clave. Acerca de la cirugía, diversos autores como Knapp (1999), Mutsaers (2003) y Schrempp (2013), señalan que no ofrece una remisión completa, con una alta tasa de recurrencia local y una corta sobrevida media postquirúrgica. Dado el considerable tamaño del tumor y las limitaciones de los enfoques quirúrgicos mencionados, se decidió iniciar un tratamiento de quimioterapia intravesical con cisplatino, a dosis de 37 mg totales vía intravesical (60 mg/m²). El cisplatino intravenoso se asocia con nefrotoxicidad, como mencionan Knapp (2013) y Moore (1990). A pesar de ello, su uso ha demostrado producir remisiones parciales en neoplasias, reduciendo el tamaño del tumor y estabilizando la enfermedad, lo que puede aumentar la sobrevida de los pacientes (Moore, 1990). Según algunos estudios clínicos, la quimioterapia intravesical en humanos se emplea como complemento a la cirugía, para retardar o prevenir recurrencias, e incluso como único tratamiento en neoplasias no quirúrgicas, permitiendo la administración de altas concentraciones de fármacos directamente sobre el tumor (Knuchel, 1989). Esta terapia ofrece la ventaja de reducir los efectos sistémicos adversos al disminuir la absorción sistémica del agente (Abbo, 2010). Sin embargo, se observó un aumento en los niveles de urea, creatinina y FAS por encima de los valores de referencia al iniciar la quimioterapia, aunque luego estos valores se normalizaron durante el tratamiento.

Además, siguiendo lo recomendado en la bibliografía, se incorporó la combinación de quimioterapia con AINES, que ha demostrado resultados prometedores en el control de la enfermedad en alrededor del 80% de los casos (Mante et al., 2023). Se recomiendan las dosis de 60 mg/m² de cisplatino intravenoso y 5 mg/kg oral de firocoxib en simultáneo, ya que el inhibidor de COX-2 aumenta la inducción de apoptosis y el cisplatino causa muerte celular por alteración del ADN de células neoplásicas. Por este motivo se decidió complementar el tratamiento con el uso de firocoxib vía oral. Los inhibidores de COX-2 se consideran una opción más segura para combinar con cisplatino, ya que no exacerban la nefrotoxicidad asociada con este fármaco (Knapp et al., 2013). La COX-2 desempeña un papel crucial en procesos inflamatorios. En el CCT, se ha observado una sobreexpresión de COX-2, lo que se relaciona con diversos aspectos del crecimiento tumoral y la progresión metastásica, así como la supresión de la respuesta inmunitaria. Por lo tanto, los AINE selectivos de COX-2, como es el caso del firocoxib, se utilizan en el tratamiento y prevención de tumores. El piroxicam es el único inhibidor de COX-2 que se ha utilizado como agente único y ha demostrado remisiones completas en casos de CCT (Knapp, 2013). Por otro lado, el firocoxib ha mostrado remisiones parciales cuando se utiliza en monoterapia y es más específico que el piroxicam como inhibidor de COX-2. La dosis recomendada es de 5 mg/kg vía oral cada 24 horas. El firocoxib ha demostrado mejorar los signos clínicos como hematuria, disuria y polaquiuria, mejorando así la calidad de vida de los pacientes sin provocar efectos indeseables significativos (Aceña et al., 2008). La experiencia descrita por este autor y por Lloret et al. (2007) concuerda plenamente con nuestro estudio clínico, ya que también utilizamos el fármaco en las dosis e intervalos recomendados, lo que resultó en una mejoría clínica que se mantuvo a lo largo de la vida de la paciente. Un inhibidor de COX-2 potencia significativamente la actividad antitumoral del cisplatino. Los efectos indeseables a nivel gastrointestinal, renal y en médula ósea, no son mayores cuando se usa cisplatino con firocoxib, que cuando se usa cisplatino como agente único (Knapp, 2013).

A pesar de que Vinadel, Kent y de Vere (2011) reportan que la mayoría de los caninos con CCT fallecen debido a la enfermedad a pesar del tratamiento, en nuestro caso la paciente sobrevivió por más de 2 años después de comenzar el tratamiento, y su fallecimiento se debió a causas no relacionadas con el tumor. Este es el primer registro en medicina veterinaria del uso de cisplatino intravesical como tratamiento para un canino con diagnóstico de CCT por histopatología.

8. CONCLUSIONES:

En esta tesis se documentó el uso de cisplatino intravesical para tratar CCT en un canino hembra, con buen resultado.

Aunque no se encontró literatura que respalde el uso intravesical de cisplatino en caninos para tratar CCT, la utilización de esta vía de administración se basó

en medicina humana, donde existen antecedentes y recomendaciones para su uso.

La literatura veterinaria consultada recomienda la combinación con AINES, específicamente inhibidores de COX-2 para maximizar la respuesta antitumoral y minimizar los efectos secundarios sistémicos.

A través de esta experiencia, se contribuye al conocimiento existente sobre el manejo del CCT en veterinaria, ofreciendo una base para futuras investigaciones y tratamientos en casos similares.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Abbo, A.H., Jones, D.R., Masters, A.R., Stewart, J.C., Fourez, L., y Knapp, D.W. (2010). Phase I Clinical Trial and Pharmacokinetics of Intravesical Mitomycin C in Dogs with Localized Transitional Cell Carcinom of the Urinary Bladder. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 1124-1130.
- Aceña, M.C., Dimento, V., Torres, D., Pacin, J.R., Borobia, M., y Gómez, P. (2008). Uso de firocoxib como agente único en el tratamiento del carcinoma de células de transición de vejiga. *Oncología* (28), 4. Recuperado de ddd.uab.cat/pub/clivetpeqani/11307064v28n4/11307064v28n4p279.pdf
- Allstadt, S.D., Rodriguez Jr, C.O., Boostrom, B., Rebbun, R.B., y Skorupski, K.A. (2015). Randomized phase III trial of piroxicam in combination with mitoxantrone or carboplatin for first – line treatment of urogenital tract transitional cells carcinoma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(1), 261-267.
- Arnold, E.J., Childress, M.O., Fourez, L.M., Tan, K.M., Stewart, J.C., Bonney, P.L., y Knapp, D.W. (2011). Clinical Trial of Vinblastine in Dogs with Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 1385-1390.
- Barrera Chacón, R., y Duque Carrasco, F.J. (2021). *Patología Médica Veterinaria: enfermedades del aparato urinario en el perro y en el gato*. Cáceres: Universidad de Extremadura. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=847414>
- Bartges, J.W., y Callens, A.J. (2015). Urolithiasis. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 45(4), 747- 768.
- Boria, P.A., Glickman, N.W., Schmidt, B.R., Widmer, W.R., Mutsaers, A.J., Adams, L.G., ... Knapp, D.W. (2005). Carboplatin and piroxicam therapy in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Veterinary and Comparative Oncology*, 3(2), 73-80.
- Bushberg, J.T., Seibert, J.A., Leidholdt, E.M., y Boone, J.M. (2012). *The Essential Physics of Medical Imaging* (2ª ed.). Philadelphia: Healt.
- Cazzuli, G., Dietrich, H., Rodrigues, A., Larrosa, S., y Sorriba, V. (2017). Osteopatía hipertrófica canina secundaria a enfermedad extratorácica (Carcinoma de células transicionales): reporte de caso. *Veterinaria (Montevideo)* 54(207), 18-23.
- Chau, S., y Hayre, C. (2023). *Computed Tomography*. Australia: Springer.
- Childress, M.O., Adams, L.G., Ramos-Vara, J.A., Freeman, L.J., Ha, S., Constable, P.D., y Knapp, D.W. (2011). Results of biopsy via transurethral cystoscopy and cystotomy for diagnosis of transitional cell carcinoma of the urinary bladder and urethra in dogs: 92 cases (2003-2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239(3), 350-356.

- Cortadellas Rodríguez, Ó., y Suárez Rey, M.L. (2017). *Nefrología 3D en pequeños animales*. Zaragoza: Servet.
- Coutinho, J., y Pereira, M. (s.f.). *Atualizações sobre o uso de Previcox em neoplasias em cães e gatos*. Recuperado de <https://bichosonline.vet.br/wp-content/uploads/2017/03/280058936-Atualizacoes-Sobre-o-Uso-de-Previcox-Em-Neoplasias-Em-Caes-e-Gatos-1.pdf>
- de Souza e Silva, A.A., Guedes Sampaio, R.A., Pereira da Silva, C., Lima de Oliveira, R., Monteiro Navarro Marques de Oliveira, D., y Barbosa Lucena, R. (2020). Tumor maligno de bainha de Nervo periférico e osteopatía hipertrófica em cadaela. *Acta Scientiae Veterinariae*, 48(Supl. 1). <https://doi.org/10.22456/1679-9216.100522>
- Dhawan, D., Ramas-Vara, J.A., Stewart, J.C., Zhong, R., y Knapp, D.W. (2008). Canine invasive transitional cell carcinoma cell lines: In vitro tolols to complement a relevant animal model of invasive urinary bladder cáncer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigation*, 27, 284-292.
- DiBartola, S.P., y Westropp, J.L. (2020). Manifestaciones clínicas de los trastornos urinarios. En R.W. Nelson y C.G. Couto. *Medicina Interna de pequeños animales* (6ª ed., pp. 649-657). Zaragoza: Elsevier.
- Dietrich Patiño, H.H. (2019). *Osteopatía hipertrófica paraneoplásica asociada a carcinoma de células transicionales en una perra* (Tesis de grado). Facultad de Veterinaria, UDELAR, Montevideo.
- Dyce, K.M., Sack, W.O., y Wensing, C.J.G. (2012). *Anatomía veterinaria* (4ª ed.). México: El Manual Moderno.
- Ezzeldein, S.A., Bayoumi, Y., Elisa, E., Metwally, M., Attia, N., y El-Roouf, M. Abd. (2022). Clinicopathological and imaging features of hypertrophic osteopathy in dogs. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 36(4) 991- 997.
- Fuentealba, C., y Illanes, O.G. (2000). Eosinophilic cystitis in 3 dogs. *Canadian Veterinary Journal*, 41, 130-131.
- Fulkerson, C.M., y Knapp, D. W. (2015). Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: A review. *The Veterinary Journal*, 205(2015), 217-225.
- Fumeo, M., Manfredi, S., y Volta, A. (2019). Emphysematous cystitis: review of current literatura, diagnosis and management challenges. *Veterinary Medicine: Reserch and Reports*, 10, 77-83.
- Fusai, J., Sosa, A., y Beker, M.P. (2022). *Uréter ectópico: reporte de un caso clínico*. (Tesis de grado). Universidad Nacional de Río Negro, Choele Choel.

- Gartner, L.P. (2018). *Histología Atlas en color y texto* (7ª ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Ghisoni, G., Foglia, A., Sabbatini, S., Agnoli, C., Dondi, F., Perfetti, S., y Marconato, L. (2023). A Retrospective Clinico- Pathologic Study of 35 Dogs With Urethral Transitional Cell Carcinoma Undergoing Treatment. *Animals*, 13(14), 2395. Recuperado de <https://doi.org/10.3390/ani13142395>
- Glickman, L.T., Raghavan, M., Knapp, D.W., Bonney, P.L., y Dawson, M.H. (2004). Herbicide exposure and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(8), 1290 -1297.
- Gustafson, T. L., y Biller, B. (2019). Use of Toleranib Phosphate in the Treatment of Canine Bladder Tumors: 37 Cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 55, 243-248.
- Henry, C.J. (2003). Management of transitional cell carcinoma. *The Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 33(3), 597-613.
- Iwasaki, R., Shimosato, Y., Yoshikawa, R., Goto, S., Yoshida, K., Murakami, M., Kawaba, M., Sakai, H., y Mori, T. (2019). Survival analysis in dogs with urinary transitional cell carcinoma that underwent wholebody computed tomography at diagnosis. *Veterinary and Comparative Oncology*, 17, 385- 393.
- Jennings, R., y Premanandan, C. (2017). Urinary system. En R. Jennings y C. Premanandan, *Veterinary Histology* (pp.173-190). Athens: Ohio State University.
- Knapp, D.W., Glickman, N.W., De Nicola, D.B., Bonney, P.L., Lin, T.L., y Glickman, L.T. (2000). Naturally occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urologic Oncology*, 5(2), 47-59.
- Knapp, D.W., Henry, C.J., Widmer, W.R., Tan, K.M., Moore, G.E., Ramos- Vara, J.A., ... Bonney, P.L. (2013). Randomized trial of cisplatin versus firocoxib versus cisplatin/firocoxib in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 27, 126-133.
- König, H.E., y Liebich, H.G. (2021). *Anatomia dos Animais Domésticos* (7ª ed.). Porto Alegre: Artmed.
- Lee, C.S.D., Yoon, C.Y., y Witjes, J.A. (2008). The past, present and future of cystoscopy: the fusion of cystoscopy and novel imaging technology. *BJU International*, 102, 1228-1233.
- Ling, G.V. (1996). *Enfermedades del aparato urinario de perros y gatos*. Buenos Aires: Editorial Inter-Médica.
- Martínez de Merlo, E.M., Arconada Muñoz, L., Pleite, A.M., y Pérez Díaz, C. (2008). Carcinoma de células transicionales de vejiga en el perro. *Profesión veterinaria*, 16(69), 16-23.

- Martinez, I., Mattoon, J.S., Eaton, K.A., Chew, D.J., y DiBartola, S.P. (2003). Polypoid cystitis in 17 dogs (1978- 2001). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 499- 509.
- Martins Leal, L., Fernandes Machado, M.R., Bignotto Ferreira, F., Margarete Didoné, E., & Bruno de Souza, I. (2012). Carcinoma de células transicionales en perros: Un informe de dos casos, madre e hija. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 23(4), 516-522.
- Merickel, J.L., Lawrence, J., Young, S.J., y Thompson, C.B. (2021). Cutaneous seeding of transitional cell carcinoma of the urinary bladder after placement of a subcutaneous uretral bypass device in a dog with bilateral uretral obstruction. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 258(8), 877-882.
- Messer, J.S., Chew, D.J., y McLoughlin, M.A. (2005). Cystoscopy: Techniques and Clinical Applications. *Cinical Techniques in Small Animal Practice*, 20, 52-64.
- Monte Mor Rangel, M., Menescal Linhare, L.C., Duro Oliveira, K., Hisayasu Suzuki, D.O., Horacio Maglietti, F., y Barboza De Nardi, A. (2023). Evaluation of the safety and fasibility of electrochemotherapy with intravenous bleomycin as local treatment of bladder cáncer in dogs. *Scientific Reports*, 13(1), 21078 <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2658010/v1>
- Mutsaers, A.J., Widmer, W.R., y Knapp, D.W. (2003). Canine Transitional Cell Carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(2), 136-144.
- Ogilvie, G.K., y Moore, A.S. (2008). *Manejo del Paciente Canino Oncológico*. Buenos Aires: Inter-Medica.
- Owusu, R.A., Abern, M.R., y Inman, B.A. (2013). Hyperthermia as Adjunct to Intravesical Chemotherapy for Bladder Cancer. *BioMed Research International*, 2013(1), 262313.
- Patrick, D.J., Fitzgerald, S.D., Sesterhenn, I.A., Davis, C.J., y Kiupel, M. (2006). Classification of canine urinary bladder urothelial tumours base don the world health organization / International Society of Urological Pathology Consensus Classification. *Journal of Comparative Pathology*, 135, 190-199.
- Pijpers, O.M., Hendricksen, K., Mostafid, H., de Jong, F.C., Rosier, M., Mayor, N., de Jong, J, y Boormans, J.L. (2021). Long – term efficacy of hyperthermic intravesical chemotherapy for BCG-unresponsive non- muscle invasive bladder cáncer. *Urologic Oncology*, 40(2), 62.e13-62.e20.
- Poirier, V. J., Forrest, L.J., Adams, W.M., y Vali, D.M. (2004). Piroxicam, mitoxantrone, and coarse fraction radiotherapy for the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder in 10 dogs: a pilot study. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(2), 131-136.

- Rhea, L.P., Mendez – Marti, S., Kim, D., y Aragon-Ching, J.B. (2020). Role of immunotherapy in bladder cancer. *Cancer Treatment and Research Communications*, 26, 100296.
- Ross, M.H., y Wojciech, P. (2020). *Histología texto y atlas* (8ª ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Schrempp, D.R., Childress, M.O., Stewart, J.C, leach, T.N., Tan, K.M., Abbo, A. H., de Gortari, A.E., Bonney, P.L., y Knapp, D.W. (2013). Metronomic administration of chlorambucil for treatment of dogs with urinary bladder transitional cell carcinoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242(11), 1534-1538.
- Treuting, P.M., y Kowalewska, J. (2012). Urinary system. En P.M. Treuting, y S.M. Dintzis, (Eds.), *Comparative Anatomy and Histology* (2ª ed., pp. 229-251). Londres: Elsevier.
- Vail, D.M., Thamm, D.H, y Liptak, J.M. (2022). Withrow y MacEwen, *Oncología clínica de pequeños animales* (6ª ed.). Zaragoza: Edra.
- Vinall, R.L., Kent, M.S., y de Vare White, R.W. (2012). Expression of microRNAs in urinary bladder samples obtained from dogs with grossly normal bladders, inflammatory bladder disease, or transitional cell carcinoma. *American Journal of Veterinary Research*, 73(10), 1626-1633.
- Wientjes, M.G., Badalament, R.A., y Au, J., L-S., (1996). Penetration of intravesical doxorubicin in human bladders. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*, 37, 539-546.
- Withers, S.S., Johnson, E.G., Culp, W.T.N., Rodriguez Jr., C.O., Skorupski, K.A., y Rebhun, R.B. (2013). Paraneoplastic hypertrophic osteopathy in 30 dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*, 13(3), 157-165.