UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

Programa de Posgrados

USO DE PREGABALINA O FIROCOXIB PARA EL TRATAMIENTO ANTIÁLGICO DEL DOLOR ONCOLÓGICO EN PERROS (*Canis familiaris*)

ANDREA DI MATEO

TESIS DE MAESTRÍA EN SALUD ANIMAL

URUGUAY

2025

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

Programa de Posgrados

USO DE PREGABALINA O FIROCOXIB PARA EL TRATAMIENTO ANTIÁLGICO DEL DOLOR ONCOLÓGICO EN PERROS (*Canis familiaris*)

ANDREA DI MATEO

Dra. Nadia Crosignani

Directora de Tesis

Co- director

2025

INTEGRACIÓN DEL TRIBUNAL DE DEFENSA DE TESIS

Presidente: Daniela Fabiana Izquierdo DCV, MSc, PhD. Profesor Agregado - Unidad de Cirugía y Anestesia de Pequeños Animales, Departamento de Clínicas y Hospital Veterinario, Facultad de Veterinaria, UdelaR. dizquierdo.caquias@gmail.com

Segundo Miembro: Renata Cassu MV, MSc, PhD. Profa. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de Botucatu, Faculdade de Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Maestría y Doctorado en Anestesiología Veterinaria por la Unesp (Botucatu), Origen Brasil. rncassu@gmail.com

Tercer Miembro: Nathalia Celeita MV, MSc, PhD. Doctora en Anestesiología por la Unesp (Botucatu), Magíster en Anestesiología Veterinaria por la Unesp (Botucatu), Graduación en medicina Veterinaria por la Universidad de la Salle, Bogotá, Origen Colombia. nceleitar@gmail.com

2025

ACTA DE DEFENSA DE TESIS

x

FVET Facultad de Veterinaria Universidad de la República Uruguay

175 AÑOS

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA URUGUAY

ACTA DE DEFENSA DE TESIS DE MAESTRÍA

Materia: 10002 TESIS DE MAESTRÍA	**Orientación: Salud Animal**	
Período: AGOSTO 2025		
Fecha evaluación: 04 de agosto	**Hora: 13:00**	**Lugar: Aula 103- FVET**

Tribunal:

Presidente: Dra. Daniela Izquierdo
2° Integrante: Dra. Renata Cassu
3er Integrante: Dra. Nathalia Celeita

C.I.	Nombre	Concepto	Nota
4578721 - 3	Andrea Lucia, Di Mateo Machado	Excelente	12

Nota: La calificación mínima para aprobar la defensa es Aceptable (A)

La decisión del tribunal está basada en que la estudiante Andrea Di Mateo realizó un trabajo escrito muy bien organizado con una revisión de literatura completa y amena en la lectura. La exposición oral demostró conocimiento del tema y demostró el haber participado en cada parte del proyecto. Al momento de la defensa respondió todas las preguntas de forma segura y dejando conforme al tribunal. En base a todo lo expresado anteriormente es que el tribunal decide la aprobación de la tesis con excelente.

TRIBUNAL	FIRMA
Daniela Izquierdo DCV, MsC, PhD	
Renata Navarro Cassu	
Nathalia Celeita Rodríguez	

Ruta 8 Km.18 www.fvet.edu.uy Teléfono: 1903

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primer lugar a todos los pacientes y sus familias por permitirme acompañarlos en esta etapa tan difícil de su enfermedad: Negrito, Vanila, Pololo, Pingo, Danubio, Groda, Nala, Manya, Moro, Vieja, Dulcinea, Candela, Minnie, Clarita, Connie, Koba, Marley, Manuel, Lola y Diana.

En segundo lugar, a mi familia …a mi hija Melinna que desde la panza me acompaño a cada control, a mi compañero Gervasio que me dio las fuerzas para continuar y me acompañó en los momentos más difíciles sin bajar los brazos, a mi papá Julio que me enseñó el camino de la superación, la humildad y el amor, a mi mamá Jacqueline que a pesar de nuestras diferencias estuvo presente y me ayudo en todo lo que estuvo a su alcance, a mi suegra Susana y mi abuela Veneranda que no están presentes físicamente pero me acompañan desde el corazón a cada paso que doy, gracias por enseñarme el verdadero significado de los cuidados paliativos. A mi gatito Simón…por estos 9 años de amor incondicional, te voy a recordar y amar por siempre.

En tercer lugar, a mi tutora Nadia Crosignani por ser mi referente y transmitir sus conocimientos sin filtro y con pasión para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes día a día. A Gonzalo Suárez, que destinó horas valiosas de su tiempo para ayudarme con el análisis estadístico del presente trabajo y a los diferentes colegas veterinarios que colaboraron y derivaron sus pacientes a Facultad para ser incluidos en este estudio. A la ANII (Agencia Nacional de Investigación e Innovación) por promover y contribuir a la ciencia de nuestro país, otorgando becas y apoyando proyectos como este. Agradezco su paciencia y consideración asi como también, la confianza depositada en este trabajo a pesar de los imprevistos que hicieron que la entrega y finalización de la tesis se demorara más allá de lo previsto. Al laboratorio Boehringer Ingelheim por la generosa donación de Previcox® el cual fue fundamental para la realización de este estudio orientado a mejorar el manejo del dolor en perros con patologías oncológicas.

Por último… agradecer a la vida que me dio una segunda oportunidad de seguir adelante…

"Valora cada día de tu vida. Aprecia las cosas pequeñas. Sigue avanzando, y entonces, inspirarás a las personas que están a tu alrededor"

(Wardell, papá de Cameron, paciente de St. Jude Children's Research Hospital)

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS ..... **vi**
ÍNDICE ..... **vii**
ÍNDICE DE CUADROS Y TABLAS ..... **ix**
ÍNDICE DE FIGURAS ..... **x**
LISTA DE ABREVIATURAS ..... **xii**
RESUMEN **1**
SUMMARY **2**
1. INTRODUCCIÓN **3**
2. REVISIÓN DE ANTECEDENTES ESPECÍFICOS **5**
2.1. Bases fisiológicas del dolor 5
2.2. Cronificación del dolor – Dolor Mal Adaptado 9
2.3. El dolor oncológico 11
2.4. Reconocimiento y Cuantificación del dolor oncológico 14
2.5. Tratamiento del dolor oncológico 16
2.5.1. Antiinflamatorios no esteroideos COX 2 selectivos: Firocoxib 17
2.5.2. Adyuvantes analgésicos: Pregabalina 21
2.6. Neoplasias de cavidad oral 23
2.6.1. Características Generales 23
2.6.2. Signos clínicos 26
2.6.3. Tipos y Clasificación 27
2.6.3.1 Epulis 27
2.6.3.2 Tumores no odontogénicos 33
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA **40**
4. HIPÓTESIS **40**
5. OBJETIVOS **40**
5.1. Objetivo General 40
5.2. Objetivos Específicos 40
6. ESTRATEGIA DE LA INVESTIGACIÓN **41**
7. MATERIALES Y MÉTODOS **41**
7.1. Animales reclutados 41

7.2. Criterios de Inclusión 42
7.3. Criterios de Exclusión 42
7.4. Diseño experimental 43
7.5. Medida de resultados: Escalas Multidimensionales de dolor y calidad de vida 44
7.6. Monitorización de efectos adversos y estado de salud de los pacientes 45
7.7. Análisis estadístico 46
8. RESULTADOS....47
8.1. Evaluación del dolor mediante la escala COPS-C/F 49
8.2. Evaluación del dolor mediante la escala CORQ....53
8.3. Evaluación de la calidad de vida mediante la escala analógica visual (VAS en cm) 59
8.4. Paraclínica sanguínea 62
9. DISCUSIÓN 64
10. CONCLUSIONES 72
11. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA....73
ANEXOS....92
ANEXO I: FORMULARIO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO 93
ANEXO II: PLANILLA DE RESCATES ANALGÉSICOS 96
ANEXO III: ESCALA COPS-C/F (COMPOSITE ORAL AND MAXILLOFACIAL PAIN SCALE CANINE/FELINE) TRADUCIDA 97
ANEXO IV: ESCALA CORQ (CANINE OWNER-REPORTED QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE) TRADUCIDA 99

ÍNDICE DE CUADROS Y TABLAS

Cuadro I. Sistema TNM de tumores orales y su estadificación……25

Cuadro II. Caninos incluidos en el grupo control (Firocoxib + Placebo) ……47

Cuadro III. Caninos incluidos en el grupo Firocoxib + Pregabalina……..47

Cuadro IV. Características Histológicas y estadificación TNM de los tumores en el grupo control (Firocoxib + Placebo)……48

Cuadro V. Características Histológicas y estadificación TNM de los tumores en el grupo Firocoxib + Pregabalina ...……49

Cuadro VI. Medidas de resumen (Media, Mediana y Rango) para los diferentes grupos de tratamiento evaluados por el tutor y el veterinario con la escala COPS-C/F……...50

Cuadro VII. Medidas de OR para los diferentes grupos de respuesta (COPS C/F Tutor y Vet) con sus respectivos Intervalos de confianza y valores de p calculadas para el día 0,7 14 y 21 de tratamiento……..52

Cuadro VIII. Medidas de OR para el Score CORQ global con sus respectivos intervalos de confianza y valores de p calculados para el día 0,7,14 y 21 de tratamiento……..…58

Cuadro IX. Medidas de OR para cada Dominio de la escala CORQ con sus respectivos intervalos de confianza y valores de p calculados para el día 0,7,14 y 21 de tratamiento…….……..…59

Cuadro X. Medidas de OR para escala VAS (largo cm) global y para cada tiempo parcial (0,7,14,21) con sus respectivos intervalos de confianza y valores de p……...…61

Cuadro XI. Parámetros del Hemograma (Línea roja) al día 0 y 21 para ambos grupos de tratamiento (Placebo vs Pregabalina) ……62

Cuadro XII. Parámetros del Hemograma (Línea blanca) al día 0 y 21 para ambos grupos de tratamiento (Placebo vs Pregabalina) ……..……..……63

Cuadro XIII. Bioquímica sanguínea al día 0 y 21 para ambos grupos de tratamiento (Placebo vs Pregabalina)……64

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representación simplificada del fenómeno nociceptivo: Vía de tres neuronas……...7

Figura 2. Esquema del asta dorsal medular con su organización en láminas y sus respectivas conexiones con las fibras aferentes primarias……8

Figura 3. Proceso de sensibilización – cronificación del dolor……..……10

Figura 4. Imagen radiológica de un carcinoma de células escamosas oral canino…….12

Figura 5. Sarcoma de tejidos blandos canino de localización escapular……14

Figura 6. Versión modificada de la Escalera analgésica de la OMS……..……17

Figura 7. Hiperplasia gingival en un canino macho de raza Pitbull de 8 años con fibromas odontogénicos periféricos múltiples asociados, cubriendo gran número de piezas dentales a nivel maxilar……..…….29

Figura 8. Granuloma piógeno originado a partir de la encía interdental y localizado en región palatina de maxilar rostral que desplaza hacia lateral los incisivos superiores 101 y 201 en un canino macho de raza pitbull de 9 años……..29

Figura 9. A) Fibroma odontogénico periférico cubriendo la superficie del segundo y tercer premolar superior en un canino hembra de raza Bóxer de 5 años B) Fibroma odontogénico periférico de localización mandibular caudal en un canino macho sin raza definida de 16 años……..31

Figura 10. Ameloblastoma acantomatoso canino en perro macho sin raza definida, de 10 años de edad, localizado a nivel de canino inferior izquierdo y que deforma levemente la región mandibular……..33

Figura 11. Melanoma Oral Maligno avanzado en un labrador macho de 12 años con proceso piogranulomatoso asociado e infiltración de paladar duro……..34

Figura 12. CCE tonsilar ulcerado y con foco de necrosis superficial, infiltrando el paladar blando en un canino macho Setter Irlandés de 14 años……..37

Figura 13. Fibrosarcoma oral en canino macho de 11 años de raza Golden Retriever…….38

Figura 14. Distribución de las medianas de respuesta COPS -C/F Tutor a lo largo del tiempo.....51

Figura 15. Distribución de las medianas de respuesta COPS -C/F Vet a lo largo del tiempo……...51

Figura 16. Distribución de medianas de Score global de escala CORQ a lo largo del tiempo……...53

Figura 17. Distribución de medianas de Score CORQ, dominio VITALIDAD a lo largo del tiempo……54

Figura 18. Distribución de medianas de Score CORQ, dominio COMPAÑERISMO a lo largo del tiempo……...55

Figura 19. Distribución de medianas de Score CORQ, dominio DOLOR a lo largo del tiempo……...56

Figura 20. Distribución de medianas de Score CORQ, dominio MOVILIDAD a lo largo del tiempo……...57

Figura 21. Distribución de medianas de Escala VAS calidad de vida (largo en cm) desde el día 0 al 21 en el grupo Placebo. ……60

Figura 22. Distribución de medianas de Escala VAS calidad de vida (largo en cm) desde el día 0 al 21 en el grupo Pregabalina……...60

LISTA DE ABREVIATURAS

IASP: International Association for the Study of Pain (Asociación internacional para el estudio del dolor)

Receptor AMPA: Receptor ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico

Receptor NMDA: Receptor N-metil-D-aspartato

COX 2: Ciclooxigenasa 2

NGF: Nerve Growth Factor (Factor de crecimiento nervioso)

BDNF: Brain-derived neurotrophic factor (Factor neurotrófico derivado del cerebro)

WDR: Wide Dynamic range neuron (Neuronas de rango dinámico amplio)

Receptor NK-1: Receptor de Neuroquinina 1 (Sustancia P)

Receptor TrkB: Receptor de Tirosina quinasa (Tyrosine protein Kinase B): BDNF

TVT: tumor transmisible venéreo o tumor de “Sticker”

CBPI: Canine Brief Pain Inventory (Inventario Breve de dolor canino)

CORQ: Canine Owner – Reported Quality of life questionnaire (Cuestionario de calidad de vida canino informado por el propietario)

COPS-C/F: Composite Oral and Maxillofacial Pain Scale-Canine/Feline (Escala compuesta de dolor oral y maxilofacial canino/felino)

GABA: ácido γ aminobutírico

CCE: Carcinoma de células escamosas

SID: Dosificación una vez al dia

BID: Dosificación dos veces al dia

TID: Dosificación tres veces al dia

CGRP: Péptido relacionado con el gen de la calcitonina

OMS: Organización mundial de la salud

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

FDA: Food and Drug Administration (Agencia de administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos)

IMMPACT: Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (Iniciativa sobre métodos, medición y evaluación del dolor en ensayos clínicos)

AINES: Antiinflamatorios no Esteroideos

PAAF: Punción Aspiración con aguja Fina

ALT: Alanina aminotransferasa

FAS: Fosfatasa Alcalina sérica

RESUMEN

Se estima que más del 43% de los pacientes caninos padecen dolor oncológico, aunque no lo manifiesten. Debido a la falta de información científica, el conocimiento insuficiente de las terapéuticas disponibles para su manejo, la no inclusión de los tutores en la terapia y la imposibilidad de evaluar los grados de dolor un número significativo de animales no es tratado de manera adecuada. Aunque las neoplasias de cavidad oral presentan una prevalencia menor al 7% sus características particulares los convierten en un desafío para el veterinario. No existen a la fecha ensayos clínicos controlados donde se utilice la pregabalina y el firocoxib en dosis apropiadas en pacientes caninos con este modelo de dolor, por lo que el objetivo principal de este estudio fue evaluar la eficacia con el uso de estos fármacos, en el tratamiento paliativo del dolor oncológico canino. Se incluyeron 20 caninos de tres a dieciséis años, con sospecha o diagnóstico de tumores orales, benignos o malignos provenientes del Hospital de la Facultad de veterinaria, de clínicas privadas o de consultas particulares. Se agruparon de forma aleatoria en dos tratamientos. El grupo control recibió 5 mg/kg SID de Firocoxib y 1 cápsula BID de placebo, mientras que el segundo grupo recibió Firocoxib 5 mg/kg SID y 4 mg/kg BID de Pregabalina, durante un período de tiempo de 21 días. Se permitieron rescates analgésicos con dipirona a una dosis de 25 mg/kg TID. Se realizaron controles en los días 0,7, 14 y 21 donde cada tutor evaluó a su mascota empleando dos tipos de escalas validadas de dolor y calidad de vida para la especie canina: COPS-C/F o escala compuesta de dolor oral y maxilo facial canino y felino y CORQ o Cuestionario de calidad de vida informado por el propietario canino. La primera escala también incluyó una sección específica para el médico veterinario. Se obtuvieron muestras de sangre de los pacientes al día 0 y 21 incluyendo la valoración del hemograma completo, funcional renal y hepático. Dos caninos fueron eutanasiados antes de completar el ensayo debido al rápido avance de su enfermedad. No se registraron diferencias significativas de respuesta entre los grupos a lo largo del tiempo mediante la prueba de Kruskall Wallis para COPS- C/F placebo tutor ($p=0,14$), COPS-C/F pregabalina Tutor ($p=0,11$) y COPS- C/F placebo Vet ($p=0,29$), COPS- C/F pregabalina Vet ($p=0,26$) y para CORQ- Placebo ($p=0,15$) y CORQ-Pregabalina ($p=0,37$), $p< 0,05$. Pese a que no se encontraron diferencias estadísticas, clínicamente se observó una marcada tendencia a la mejora del dolor y calidad de vida de los pacientes de ambos grupos de tratamiento, reportada principalmente por los tutores a través de las diferentes escalas de dolor y calidad de vida empleadas. Se informó una disminución en más del 30% en el score de dolor COPS -C/F y una mejora del 10% en el Score global CORQ de calidad de vida por lo que parece razonable incluir ambos fármacos en cualquier protocolo multimodal que intente paliar los mecanismos centrales y periféricos del dolor oncológico. Los escasos efectos adversos reportados lo vuelven además un protocolo seguro de utilizar en pacientes gerontes con cierto grado de insuficiencia renal y/o hepática.

SUMMARY

It is estimated that over 43% of canine patients suffer from oncologic pain even if they do not show it. Due to the lack of scientific information, insufficient knowledge of available therapeutics for its management, non-inclusion of the caregivers in therapy and the inability to assess pain levels, a significant number of animals are not properly treated. Although oral cavity neoplasms have a prevalence of less than 7%, their particular characteristics pose a challenge for the veterinarian. To date, there are no controlled clinical trials using pregabalin and firocoxib at appropriate doses in canine patients with this model of pain. Therefore, main objective of this study was to evaluate the efficacy of these drugs in the palliative treatment of canine oncologic pain. Twenty canines aged three to sixteen years, with suspected or diagnosed oral tumors, benign or malignant, coming from the Veterinary Faculty's Hospital, private clinics, or consultations, were included. They were randomly grouped into two treatments. The control group received 5 mg/kg SID of Firocoxib and 1 capsule BID of placebo, while the second group received Firocoxib 5 mg/kg SID and 4 mg/kg BID of Pregabalin, for a period of 21 days. Analgesic rescues with dipyrone at a dose of 25 mg/kg TID were allowed. Controls were performed on days 0,7, 14 and 21 where each caregiver evaluated their pet using two types of validated pain and quality of life scales for the canine species: COPS-C/F or Composite oral and maxillofacial pain scale-Canine/Feline and CORQ or Canine Owner-Reported Quality of Life Questionnaire. The first scale also included a specific section for the veterinarian. Blood samples were obtained on day 0 and 21 including complete blood count, renal and hepatic function assessment. Two canines were euthanized before completing the trial due to the rapid progression of their disease. There were no significant response differences between groups over time using the Kruskall-Wallis test for COPS- C/F placebo tutor ($p=0.14$), COPS-C/F pregabalin Tutor ($p=0.11$) and COPS- C/F placebo Vet ($p=0.29$), COPS-C/F pregabalin Vet ($p=0.26$) and for CORQ- Placebo ($p=0.15$) and CORQ-Pregabalin ($p=0.37$), $p<0.05$. Although no statistical differences were found, there was a clinically marked trend towards improvement in pain and quality of life for patients in both treatment groups, reported mainly by caregivers through the different pain and quality of life scales used. A decrease of more than 30% in the COPS-C/F pain score and a 10% improvement in the overall CORQ quality of life score were reported, so it seems reasonable to include both drugs in any multimodal protocol that attempts to alleviate central and peripheral mechanisms of oncologic pain. The few reported adverse effects also make it a safe protocol to use in elderly patients with some degree of renal and/or hepatic insufficiency.

1. INTRODUCCIÓN

Las patologías oncológicas afectan a un número importante de pacientes en medicina Veterinaria. Se estima que de cada diez perros al menos uno desarrollará algún tipo de neoplasia a lo largo de su vida (Dobson *et al*., 2002; Baioni *et al*., 2017).

Con el avance del conocimiento la esperanza de vida aumentó exponencialmente debido al desarrollo de métodos de diagnóstico precoz y el empleo de terapéuticas más efectivas (Pacharinsak & Beitz, 2014). Sin embargo, con el envejecimiento también aparecen concomitantemente ciertas enfermedades crónicas, progresivas y degenerativas como el cáncer, la osteoartrosis y la enfermedad renal consideradas las principales causas de sufrimiento y deterioro de la calidad de vida tanto de nuestros pacientes como la de sus tutores (Mason, 2016; Grant & Helm,2019).

Fleming *et al.* (2011) establecen que el cáncer es la causa más común de muerte en la población canina mayor a dos años. Más que la pérdida, una de las principales preocupaciones de los tutores es vivenciar el dolor y sufrimiento persistente de su compañero de vida sobre todo en las fases terminales de esta enfermedad (De Lorimier & Fan, 2005; Fan, 2014).

El dolor oncológico está subdiagnosticado en medicina veterinaria y en consecuencia no es tratado de manera adecuada, particularmente cuando presenta características neuropáticas (Bennet *et al*., 2012; Monteiro *et al*., 2018).

En un estudio realizado por Bell *et al*., (2014) en el cual participaron veterinarios de Reino Unido, más del 85% de los colegas presentaron dificultades para reconocer y evaluar el dolor en sus pacientes oncológicos al momento del diagnóstico y más del 60% afirmaron que les resultaba complejo abordarlo debido a la existencia de múltiples mecanismos por los cuales el propio tumor puede causar dolor, incluida la distensión mecánica de los tejidos, la inflamación, la liberación de mediadores activos que generan dolor y la compresión o lesión nerviosa que causa dolor neuropático.

Aunque se desconoce la prevalencia del dolor oncológico en pequeños animales se estima por homología con la especie humana que un 43 a un 63% de los pacientes experimentará algún grado de dolor durante el transcurso de su enfermedad oncológica y en etapas avanzadas este porcentaje aumentará al 90%. Es importante tener en cuenta que, aunque el paciente no lo manifieste a la exploración clínica, en estados de remisión la prevalencia es del 33% por lo que no solo debe entenderse como una condición exclusiva del cáncer terminal (van den Beuken-van Everdingen *et al*., 2007). La falta de información científica sólida publicada sobre el tema junto a otros factores como la falta de conocimiento acerca

de las herramientas terapéuticas disponibles para aliviar el dolor, la falta de comunicación con los tutores y el no permitirles participar activamente en la evaluación de la terapia de sus mascotas centrándose en el tratamiento del cáncer y la incapacidad para evaluar el dolor llevan a que un número significativo de animales no reciba el tratamiento analgésico que debería (Lester & Gaynor, 2000; Looney,2010; Lascelles, 2013).

Yoxall (1978), afirma en su artículo *"Dolor en pequeños animales – su reconocimiento y control"* publicado en el Journal of Small Animal Practice: *"es sorprendente, por ejemplo, cuánto puede mejorar la calidad de vida de un perro, observada por el propietario, mediante la administración de un simple analgésico si el perro padece un tumor, que, aunque indoloro a la palpación, puede estar causando un dolor crónico considerable"* (p.423, citado por Lascelles, 2013). Pese a la existencia de esta afirmación la literatura que investigue específicamente el dolor por cáncer en pequeños animales es escasa. La información que disponemos actualmente se basa en su mayoría en la experiencia de autores involucrados en el tratamiento de estos pacientes, en extrapolaciones de medicina humana y de la investigación veterinaria en otras afecciones dolorosas crónicas como la osteoartrosis (Lascelles, 2013).

El dolor oncológico debe ser una prioridad clínica ya que está demostrado que puede causar severos trastornos en la inmunidad favoreciendo el desarrollo de metástasis, desequilibrios hormonales, hemodinámicos y metabólicos que comprometen la calidad de vida de ese animal y de su entorno familiar, llegando a un punto crítico de considerar la eutanasia de dicho paciente (Lester & Gaynor, 2000; Gaynor, 2008; Grant & Helm, 2019). Para evitar que esto suceda los colegas veterinarios deberían comprender previamente la fisiopatología del mismo, los métodos de diagnóstico disponibles para reconocerlo de manera precoz, asi como las diferentes estrategias disponibles para tratarlo y abordarlo de manera multimodal (Bishop *et al*., 2016).

.

2. REVISIÓN DE ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

2.1. Bases fisiológicas del dolor

Si bien existen varias definiciones de dolor, la clásica propuesta por la IASP que lo definía en 1979 como *"una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, o descripta en términos de dicho daño"* fue actualizada en 2020 a una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada con un daño tisular real o potencial (Raja *et al*., 2020).

En esta nueva definición se contempla que el dolor es *siempre* una experiencia única influenciada por diversos factores biológicos, psicológicos y sociales. El concepto de dolor es aprendido, tanto por las personas como por los animales, a través de las experiencias e interacciones a lo largo de su vida. Aunque el dolor cumple desde el punto de vista evolutivo una función adaptativa (de protección), cuando se vuelve crónico o maladaptativo puede generar efectos adversos sobre la funcionalidad y el bienestar. La incapacidad de no poder comunicar verbalmente el dolor no niega la posibilidad de que ese animal se encuentre experimentándolo, ya que ésta es solo una de varias conductas para manifestarlo (Raja *et al*., 2020).

Finalmente, se separan los conceptos de Dolor y Nocicepción. El término nocicepción describe la respuesta neurofisiológica que se desencadena a nivel neuronal tras la excitación de los nociceptores por un estímulo nocivo o traumático (Lamont *et al*., 2000). El dolor es una percepción y ocurre cuando dicha respuesta nociceptiva refleja asciende desde las neuronas sensoriales espinales al cerebro y se hace consciente. El mismo puede experimentarse incluso en ausencia de estimulación externa nociva evidente y puede ser modificado por experiencias conductuales como el miedo, la memoria y el estrés (McKune *et al*., 2015).

Esta diferenciación permite clasificar al dolor según su mecanismo fisiopatológico en nociceptivo (adaptativo, infamatorio basado en la activación de nociceptores en respuesta a un daño tisular) y en neuropático (mal adaptado). Siendo el último una enfermedad en si misma originada por cambios plásticos en el sistema de procesamiento del dolor que producen un daño directo de las estructuras nerviosas tanto centrales como periféricas (Woolf, 2010; Adrian *et al*., 2017).

El fenómeno nociceptivo se inicia a partir de la estimulación de terminales neuronales libres especializadas: los nociceptores. El procesamiento de los impulsos dolorosos se da a través de un mecanismo que involucra de forma simplificada una vía de tres neuronas *(Fig. 1)* y cuatro fases principales: transducción, transmisión, modulación y percepción (Lamont *et al*., 2000; Lamont, 2008; Wiese & Yaksh, 2015). La presencia de un estímulo doloroso en la periferia

activa fibras aferentes primarias pertenecientes a la neurona de primer orden o neurona aferente primaria, cuyos cuerpos neuronales se encuentran en los ganglios sensitivos de las raíces dorsales de la médula espinal. Estas detectan y codifican la modalidad e intensidad del estímulo. Tras ingresar a la médula espinal hacen sinapsis con las neuronas aferentes de segundo orden o de proyección en el asta dorsal medular, transmitiendo la información dolorosa a través de diferentes tractos neuronales hacia el tálamo. Finalmente, a este nivel las neuronas de tercer orden transmiten dicho estímulo nocivo, modificado a la corteza cerebral para ser percibido como dolor (Lamont *et al*., 2000).

Los nociceptores están localizados y distribuidos ampliamente en tejidos periféricos: piel, músculos, articulaciones y vísceras. Son los encargados de captar información de tipo mecánica, térmica o química que proviene del exterior y convertirla en información eléctrica que será percibida en centros superiores como dolor (Fan, 2014). Esta transducción de señales es posible gracias a que son canales de tipo iónico clasificándose según su tipo de agente activador en térmicos, mecánicos, químicos, silenciosos (estimulados únicamente tras la liberación de mediadores inflamatorios en los tejidos circundantes) y polimodales, los que pueden ser activados por varios tipos de estímulos (Lamont, 2008).

Los transductores TRP o transductores de potencial transitorio se activan con temperaturas superiores a 45°C o menores a 5°C. TRPV1 es de activación polimodal (calor, pH ácido, mediadores inflamatorios como la Bradicinina y otros compuestos exógenos como la capsaicina). Al ser capaz de integrar gran variedad de estímulos puede evocar una respuesta dolorosa que se perpetúa en el tiempo siendo uno de los principales transductores involucrados en la cronificación del dolor. Los canales detectores de acidez (ASIC) son los transductores más relevantes en la transmisión de dolor crónico oncológico y osteoartrósico, principalmente el ASIC 3 que se localiza a nivel óseo y articular. Todos ellos tienen dos propiedades únicas que los definen. La primera es su nula actividad "espontánea" en ausencia de un estímulo nocivo previo. Es así que son capaces de diferenciar el tipo de estímulo que reciben mediante un alto umbral de respuesta que es específico para cada tipo de nociceptor y a que codifican la intensidad del mismo en una frecuencia de impulsos eléctricos. La segunda propiedad es que no se "adaptan" al estímulo, al contrario, se sensibilizan. Al persistir el estímulo nocivo disminuyen el umbral de activación llevando al fenómeno conocido como hiperalgesia (Wiese & Yaksh, 2015; Self & Grubb, 2019).

Una vez transducida la información dolorosa es transmitida hacia el cuerno dorsal medular principalmente por dos tipos de fibras nerviosas: Aδ mielinizadas y C amielínicas (D'Mello & Dickenson, 2008).

Las fibras Aδ responden a estímulos nocivos de tipo mecánico y térmico. Son de gran diámetro y transmiten la información a alta velocidad (5-30 m/s) siendo responsables de lo que se conoce como primer dolor ya que se describe como agudo, punzante, de localización puntual y transitoria (Djouhri & Lawson, 2004).

Las fibras C son polimodales, es decir que responden a gran variedad de estímulos, son finas y conducen el estímulo de forma lenta (0,5-2 m/s). La sensación de dolor perdura en el tiempo incluso cuando el estímulo ya cesó siendo responsables de transmitir el segundo dolor o dolor palpitante, difuso (Djouhri & Lawson, 2004).

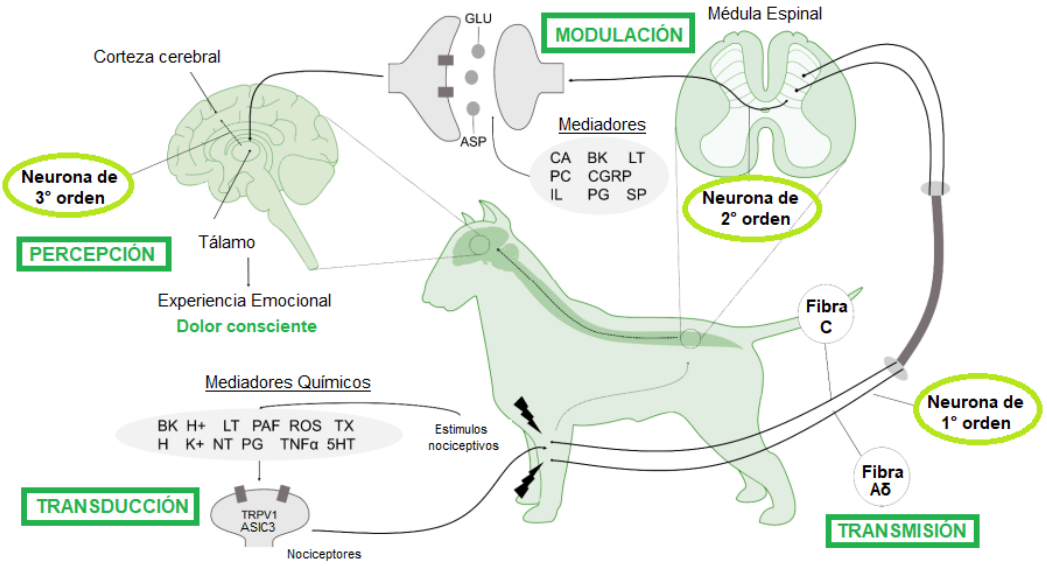

Figura 1. Representación simplificada del fenómeno nociceptivo: Vía de tres neuronas. *Abreviaturas en imagen: ASP: aspartato; BK: bradicinina; CA: catecolaminas; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; GLU: glutamato; H: histamina; H+: hidrogeniones; IL: interleucinas; K+: potasio; LT: leucotrienos; NT: neutrofinas; PAF: factor activador de plaquetas; PC: prostaciclinas; PG: prostaglandinas; ROS: radicales libres; SP: sustancia P; TNFα: factor de necrosis tumoral; TRPV1: receptor de potencial transitorio vanilloide 1; TX: tromboxanos y 5HT: serotonina (Adaptado y traducido de Mota-Rojas et al., 2022).*

Existe también otro tipo de fibras las Aβ encargadas de transmitir información no dolorosa (tacto, presión, vibraciones y movimiento articular). Estas fibras mielinizadas transmiten los impulsos rápidamente (30-70 m/s), pero a diferencia de las anteriores su umbral de estimulación es muy bajo. Aunque no tengan relación directa con la generación del impulso doloroso si tendrán un papel fundamental en la modulación de este y en los fenómenos de alodinia e hiperalgesia, características del dolor mal adaptado que se explicará más adelante (Djouhri & Lawson, 2004).

La Neurona Aferente Primaria (NAP) llevará la información desde el sistema nervioso periférico, al sistema nervioso central, donde la sustancia gris a nivel del cuerno dorsal medular se organiza en estratos o láminas de Rexed *(Fig. 2)*. Allí se encuentran las neuronas de segundo orden (interneuronas, excitatorias o inhibitorias) con sus respectivas conexiones sinápticas. Las láminas implicadas, en el proceso de transmisión del dolor son la I, II y la IV. Es a este nivel es donde ocurre la integración y la modulación inicial del fenómeno nociceptivo (Todd, 2010).

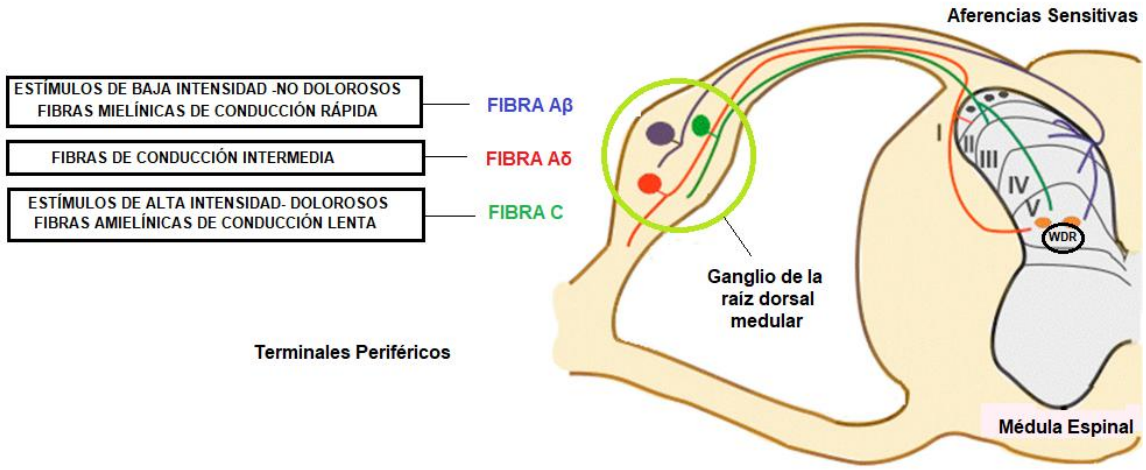

Figura 2. Esquema del asta dorsal medular con su organización en láminas y sus respectivas conexiones con las fibras aferentes primarias. *(Adaptado y traducido de Comitato & Bardoni, 2021)*

Las fibras aferentes mielínicas de grueso calibre (Aβ) conectadas a mecanorreceptores cutáneos terminan en las láminas III, IV y V (Núcleo propio). Las fibras Aδ terminan fundamentalmente en la lámina I (Zona marginal) y V mientras que las C terminan en su mayoría en la lámina II (Sustancia gelatinosa de Rolando) constituída por neuronas de tipo inhibidor. Debido a que las neuronas de la lámina V reciben información aferente convergente de alto y bajo umbral se les denomina neuronas WDR o de rango dinámico amplio y son las principales responsables en diferenciar y modular la intensidad del dolor (D'Mello & Dickenson, 2008).

A nivel medular la estimulación de un receptor nociceptivo provoca la liberación de Glutamato (principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso) el cual va a actuar en dos receptores postsinápticos principales involucrados en la transmisión del dolor a este nivel: AMPA y NMDA. Mientras que la estimulación de un dolor de tipo agudo provoca la activación de receptores AMPA, cuando la estimulación se hace mantenida se activan los NMDA quienes liberan magnesio al medio y dejan entrar calcio a la neurona, facilitando la despolarización celular que perpetúa o cronifica la sensación dolorosa en el tiempo (Nie & Weng, 2009).

2.2. Cronificación del dolor – Dolor Mal Adaptado

Ante un daño tisular las células dañadas liberan mediadores químicos que activan a los nociceptores y atraen células inflamatorias a la zona de injuria: macrófagos, neutrófilos, mastocitos, linfocitos (Ren & Dubner, 2010).

Estas células establecen una medio extracelular con presencia de bradicinina, iones hidrógeno, iones potasio, COX 2, prostaglandinas, interleuquinas y diversas citoquinas, que van a favorecer la activación y la sensibilización de los nociceptores a nivel periférico *(Fig. 3)*. Estos no sólo van a responder más intensamente (hiperalgesia), sino que también van a responder a estímulos que normalmente no causaban dolor: alodinia (Ren & Dubner, 2010).

Los macrófagos liberan además NGF, que actuando a nivel de las NAP provocando la liberación de sustancia P a nivel periférico, lo que promueve la vasodilatación y aumento de permeabilidad vascular perpetuando aún más la reacción inflamatoria local. Además, el NGF promueve la sobreexpresión de diversos receptores y canales iónicos a nivel periférico y central, instaurando la inflamación neurogénica. Si el agente nocivo no cesa se van a producir cambios metabólicos neuronales irreversibles que darán lugar al dolor mal adaptado (Seidel *et al*., 2022). Además, hay liberación sostenida de sustancia P a nivel central, lo que lleva a la activación de receptores glutamatérgicos de membrana, incrementando la despolarización e intensidad del estímulo doloroso. También se activan genes de expresión temprana neurotróficos, que estimulan la síntesis de otras proteínas excitatorias (BDNF) y de más mediadores proinflamatorios, que sobre estimulan las fibras C (activación de nociceptores silentes) a nivel periférico contribuyendo al fenómeno de hiperalgesia primaria (Ren & Dubner, 2010; Seidel *et al*., 2022). Este círculo vicioso de autoestimulación repetitiva y persistente produce la llegada de una gran carga de estímulos a la neurona de segundo orden (WDR), provocando una mayor capacidad de respuesta de los receptores NMDA que la información nociceptiva real, dándose el fenómeno conocido como "*Wind up"* o sumación. Este desequilibrio entre el estímulo doloroso y su respuesta como consecuencia de la estimulación permanente de los nociceptores se denomina sensibilización central (Seidel et al., 2022).

Los cambios que se producen a nivel central son más amplios y duraderos que los periféricos. La evidencia creciente sostiene que las células gliales son claves en la génesis y el mantenimiento de este estado de inflamación y sensibilización central (Inoue & Tsuda, 2018).

Las sustancias proinflamatorias que éstas liberan (IL-1β, TNFα, IL-6) junto a la bradicinina, sustancia P y el BDNF liberados por las NAPs producen cambios físicos en el citoplasma de las neuronas del cuerno dorsal medular llevando a la sobreexpresión de canales de calcio y sodio, favoreciendo no sólo la despolarización celular sino su duración, ya que estos canales también permanecen abiertos por más tiempo y con un umbral de respuesta más bajo pudiéndose desarrollar descargas ectópicas y espontaneas, proceso llamado de facilitación sináptica (Tsuda, 2019).

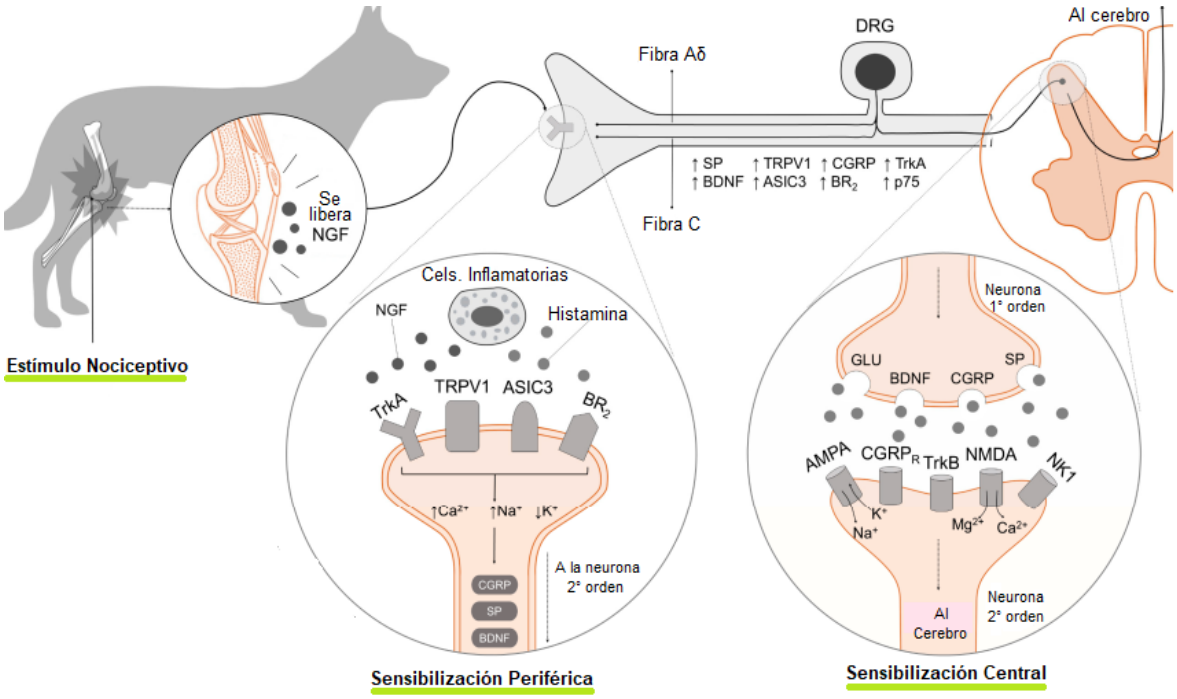

Figura 3. Proceso de sensibilización – cronificación del dolor. *Abreviaturas en imagen: AMPA: receptor de glutamato; ASIC 3: canal iónico sensible al ácido 3; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; BR_2: receptor de bradicininas; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; DRG: ganglio de la raíz dorsal; GLU: glutamato; NGF: factor de crecimiento nervioso; NK1: receptor de Neuroquinina 1; NMDA: receptor de aspartato; p75: receptor de neurotrofinas; SP: sustancia P; TrkA: receptor de tirosina quinasa A (NGF); TrkB: receptor de tirosina quinasa B (BDNF) y TRPV1: Receptor de potencial transitorio vanilloide 1 (Adaptado y traducido de Mota-Rojas et al., 2022).*

Las fibras Aβ también inducidas por la sustancia P comienzan a transmitir señales dolorosas ya que invaden otras láminas del asta dorsal medular: II (Todd, 2010). El sistema facilitador predomina sobre el sistema inhibidor ya que el exceso de secreción de glutamato provoca la muerte de las neuronas inhibitorias favoreciendo el fenómeno de desinhibición e hiperexcitabilidad neuronal. Esto explica porque a

diferencia del dolor agudo en el cual la señal dolorosa desaparece junto con el agente nociceptivo, en el dolor crónico la señal mantenida amplifica la señal recibida por el cerebro (Schwenkreis *et al*., 2010).

2.3. El dolor oncológico

El dolor de tipo oncológico es crónico, mal adaptativo y responsivo al tratamiento farmacológico (Gaynor, 2008; Lascelles, 2013; Fan, 2014).

Comienza como agudo y de intensidad leve, progresando lentamente hasta comprometer gravemente las funciones básicas del animal, pudiendo pasar desapercibido al inicio por sus tutores. Estos generalmente acuden a consulta en etapas avanzadas de la enfermedad, cuando el animal presenta cambios de comportamiento evidentes: disminución en la ingesta de alimentos, tiene dificultad para levantarse, presenta vocalizaciones o alteraciones posturales antiálgicas (Gaynor, 2008; Rancilio *et al*., 2015; Mason, 2016). A esto se suma el hecho de que en su mayoría estos son pacientes geriátricos que pueden presentar otras patologías concomitantes como por ejemplo la osteoartrosis o neuropatía diabética, que junto al tumor agravan el dolor ya existente, o que casi siempre tienen algún grado de insuficiencia hepática y/o renal que puede influir en la respuesta al tratamiento analgésico y generar mayor discomfort en el paciente (Ogilvie & Moore, 2006; Looney, 2010; Mason, 2016).

El dolor somático es aquel que tiene su origen a partir de lesiones osteomioarticulares y la piel. Es localizado, constante, pulsátil, agudo y se asocia a tumores óseos o articulares: sarcomas óseos o sarcomas post inoculación felino, melanoma oral y carcinoma inflamatorio de mama. El dolor visceral se da por el estiramiento de las serosas o inflamación visceral. Es difuso, de tipo cólico, profundo y se asocia con cualquier tumor situado en la cavidad abdominal: carcinoma de células transicionales de vejiga, leiomiosarcoma uterino, carcinomas pancreáticos y hemangiosarcoma hepatocelular (Gaynor, 2008; Fan,2014). El dolor neuropático surge de la compresión o infiltración del tumor en los tejidos nerviosos tanto centrales (meninges) como periféricos (vainas nerviosas) y se asocia a déficits motores, sensoriales o autonómicos. Es un dolor “irruptivo”, espontaneo descripto como “hormigueos” y sensaciones dolorosas frente al frío o la vibración. Este también puede desarrollarse con el uso de quimioterápicos como la vincristina utilizada ampliamente en el tratamiento de TVT, dado que se describe la ocurrencia de neuropatías periféricas si se extravasa el fármaco al momento de su administración (Ogilvie & Moore, 2006; Gaynor, 2008; Fan,2014; Elliot & Alderson, 2019).

El dolor es multifactorial ya que no se origina solamente por el propio tumor, sino que deriva de la presencia de metástasis, de los síndromes paraneoplásicos

(osteopatía hipertrófica, hipercalcemia, inmovilidad e inmunosupresión), del efecto destructivo o compresivo que puede causar en los tejidos circundantes (resorción ósea, tumefacción como se observa en la *Fig. 4*) y de los protocolos de diagnóstico y tratamiento oncológico (biopsias, cirugía, quimio y radioterapia) que suelen ser invasivos para el animal y generan procesos de dolor agudo/inflamatorio (Fan, 2014; Rancilio *et al*., 2015; Bennet *et al*., 2012).

Figura 4. Imagen radiológica de un carcinoma de células escamosas oral canino. En esta incidencia ventrodorsal se observa que el tumor causó una lisis importante del arco cigomático derecho con inflamación de los tejidos blandos adyacentes y desprendimiento de piezas dentales (flechas). Esto generó un sangrado importante cuando la paciente intentaba abrir su boca para alimentarse y un dolor intenso que finalmente llevó a la decisión de eutanasia *(Fuente: Archivo personal).*

Otra característica importante es que el dolor inducido por el cáncer varía según el tipo histológico del tumor y su ubicación, según la función que se encuentre afectada y según el propio paciente (Fan, 2014; Elliot & Alderson, 2019). Por regla general, las neoplasias que generan dolor intenso son aquellas que surgen en tejidos no distensibles como las óseas primarias o metastásicas (Lascelles, 2013; Rancilio *et al*.,2015). Los tumores de vaina nerviosa, plexo braquial o sarcomas de tejidos blandos que por su gran tamaño comprimen estructuras nerviosas regionales, los tumores orofaríngeos, los que afectan la órbita y la cavidad nasal, los intratorácicos, los carcinomas pancreáticos y hepatocelulares, los urogenitales y finalmente, toda tumoración cutánea ulcerada y con infección secundaria asociada como los carcinomas inflamatorios de mama o mastocitomas también se caracterizan por generar niveles intensos de dolor. En cambio, los tumores descriptos como los menos dolorosos son las leucemias y los linfomas (Rancilio *et al*.,2015; Grant & Helm,2019).

Los tumores son capaces de generar un microambiente único clave para estimular la angiogénesis, facilitando su crecimiento e invasión a otros tejidos. Este microambiente no sólo se compone de células tumorales, sino que también está formado por células inmunes, estromales (fibroblastos, células endoteliales) y áreas

de necrosis o apoptosis que lo favorecen (Fox, 2010; Schmidt *et al*., 2010). Se caracteriza por presentar concentraciones bajas de oxígeno (hipoxia), un pH bajo (acidosis local) y altos niveles de ácidos grasos, subproducto del metabolismo tumoral que suprimen la actividad de los linfocitos T encargados de eliminar las células tumorales (Kao *et al*., 2022). El propio tumor además libera periféricamente gran cantidad de mediadores inflamatorios (prostaglandinas, interleuquinas 1 y 6, bradicinina, histamina, serotonina, CGRP, endotelina 1) y factores de crecimiento neurotrópicos como el NGF que provocan cambios neuroquímicos irreversibles en la médula espinal y atraen al sitio distintos tipos de células constituyentes del sistema inmune (mastocitos, células dendríticas, linfocitos T, neutrófilos y un tipo específico de macrófagos denominados macrófagos asociados al tumor: TAM). Estos macrófagos carecen de función fagocitaria y secretan mediadores que promueven la angiogénesis, la propagación tumoral y la resistencia a la muerte frente a agentes citotóxicos (Zhou *et al*., 2020; Kao *et al*., 2022). El proceso de sensibilización nociceptiva se inicia por estimulación de los transductores neuronales específicos de dolor TRPV1 y ASIC3. Esta estimulación se debe a múltiples factores, entre ellos se destacan la acidosis local propiciada por el aumento de protones y descenso de pH, junto con la isquemia resultante de la privación vascular y nutricional a los tejidos, y el aumento de la temperatura generado por el mismo microambiente tumoral (Schmidt *et al*., 2010; Rancilio *et al*., 2015).

Los tumores que presentan gran tamaño como los sarcomas de tejidos blandos provocan la estimulación e irritación constante de las terminales nerviosas periféricas de la piel, músculos y articulaciones (mecanorreceptores) (*Fig. 5*). Éste se debe ya sea por estiramiento o por presión sobre órganos vecinos lo que además de perpetuar la sensación dolorosa, llevar incluso a la muerte neuronal (Rancilio *et al*., 2015). La invasión directa del tumor a otros tejidos saludables desencadena un gran proceso inflamatorio que termina en la destrucción o lisis de los mismos *(Fig. 4)*, como es el caso de los tumores orales (carcinoma, ameloblastoma y fibrosarcoma), nasales, neoplasias óseas o las propias metástasis a distancia (Rancilio *et al*. 2015).

Por todas estas características mencionadas anteriormente se considera que el dolor oncológico es de naturaleza mixta, es decir que un mismo paciente oncológico puede presentar dolor nociceptivo (somático o visceral) y neuropático al mismo tiempo (Looney, 2010; Fan,2014).

Figura 5. Sarcoma de tejidos blandos canino de localización escapular. Nótese la parálisis del nervio radial presente en esta paciente debido a la compresión a nivel axilar derecho del plexo braquial por el gran crecimiento tumoral e irritación constante de las terminales nerviosas periféricas (*Fuente: Archivo personal).*

2.4. Reconocimiento y Cuantificación del dolor oncológico

Reconocer el dolor oncológico y cuantificarlo puede ser difícil y frustrante, representando un reto no solo para el veterinario sino también para el tutor ya que, al ser una experiencia sensorial individual y única, no todos los pacientes lo manifiestan de la misma manera. Incluso muchas veces los pacientes pueden llegar a esconder las manifestaciones de dolor (Lester & Gaynor, 2000; Ogilvie & Moore, 2006; Lascelles, 2013).

El enfoque sugerido por Lascelles (2013) para la evaluación del dolor por cáncer consta de tres pasos fundamentales. Buscar en primer lugar dolor inducido por palpación y posteriormente, evaluar tanto las alteraciones presentes en parámetros de actividad como de comportamiento. Una de las formas más útiles de determinar si un tumor es doloroso es palpándolo y evaluando la respuesta del animal. Teniendo en cuenta que si existe dolor a la manipulación es muy probable que exista dolor neuropático asociado (Lascelles, 2013).

En cuanto al proceso de evaluación de las alteraciones en parámetros de actividad y de comportamiento, los tutores son los que han validado científicamente para su cuantificación (Lascelles, 2013; Fan, 2014). Para identificar, caracterizar y evaluar el impacto o la intensidad de la experiencia dolorosa, existen diferentes escalas de dolor y de calidad de vida que podemos utilizar durante la consulta u hospitalización del animal. No solo hacen participe al tutor, sino que es una forma cuantificable de evaluar la progresión de la enfermedad y la eficacia del tratamiento antiálgico indicado. Además, son una herramienta útil para educar a los tutores acerca de qué comportamientos pueden ser indicativos de dolor en sus animales de compañía (Lester & Gaynor, 2000; Lascelles, 2013).

Las escalas más utilizadas son las que se basan la evaluación de dolor por parte del tutor, y evalúan calidad de vida en el domicilio del animal: Escala de calidad de vida para perros con signos de dolor secundario a cáncer (Yazbek & Fantoni, 2005), CBPI: Inventario Breve de dolor canino (Brown *et al*., 2009), Índice de dolor crónico de Helsinki (Hielm-Björkman *et al*., 2009), Cuestionario del tratamiento del Cáncer (Lynch *et al*., 2011), Encuesta de calidad de vida para perros con cáncer en tratamiento quimioterápico (Iliopoulou *et al*., 2013) y CORQ: Cuestionario de calidad de vida informado por el propietario canino (Giuffrida *et al*., 2018). Todas se basan en comportamientos que se relacionan con la presencia de dolor crónico oncológico y pérdida de calidad de vida: nivel de actividad (menos actividad de lo normal, menor disposición al paseo, juego o menor interés por el medio que lo rodea, mayor apego al tutor), movilidad (marcha rígida, claudicación, rechazo al movimiento, inestabilidad al caminar, dificultad para moverse luego de un descanso prolongado), estado mental y expresión facial (cabeza gacha, ojos entrecerrados, expresión triste, disociado), cambios en hábitos de higiene y grandes funciones (falta de aseo, eliminación en lugares inadecuados), hidratación y alimentación (menor apetito e ingesta de agua), dolor (vocalizaciones, jadeo frecuente, evita ser tocado en la zona dolorosa o intenta morder, auto trauma, lamido compulsivo) y estado de salud en general (Lester & Gaynor, 2000; Lascelles, 2013).

Hay otros tipos de escalas validadas que pueden ser aplicadas para evaluar el dolor de tipo agudo en caninos (por ejemplo, en un postoperatorio inmediato) y realizar rescates analgésicos rápidos si fuesen necesarios (Hernández-Avalos *et al.*, 2019): escala CMPS de Glasgow (Reid *et al.*, 2007) y la escala de UNESP-Botucatu-MCPS (Brondani *et al*., 2013).

Recientemente se han desarrollado otro tipo de escalas para valorar el dolor generado por tumores y patologías específicas que también pueden aplicarse. Un ejemplo es la escala COPS-C/F de dolor oral y maxilofacial canino-felino validada por Della Rocca *et al*. (2019), la cual es específica para evaluar el dolor que provocan los tumores de boca u otras patologías asociadas de cavidad oral que incluyen gingivitis, periodontitis, lesiones odontoclásticas de reabsorción, estomatitis ulcerosa, granuloma eosinofílico felino, defectos de paladar, abscesos, fracturas, etc

Conocer el tipo de tumor también nos puede orientar sobre el grado de dolor que puede estar experimentando el paciente, ya que existen tablas que caracterizan la intensidad del dolor en función del tipo tumoral extrapoladas de medicina humana (Fox, 2010; Lascelles, 2013; Fan, 2014; Elliot & Alderson, 2019).

2.5. Tratamiento del dolor oncológico

La forma más racional de aliviar este tipo de dolor es tratando el tumor subyacente en primer lugar, evaluando inicialmente la posibilidad de remoción quirúrgica o de remisión con radio y/o quimioterapia, pensando en la máxima supervivencia de ese paciente (Looney, 2010; Love & Di Bernardi, 2014; Rancilio *et al*., 2015). El segundo pilar para definir la estrategia de control del dolor es, entendiendo los mecanismos fisiológicos por los cuales el mismo se produce y conociendo los diferentes fármacos que tenemos disponibles para abordarlo en los distintos niveles del proceso nociceptivo (Looney, 2010). El tercer pilar y probablemente el más importante es el enfoque global que supone el manejo compasivo del paciente oncológico y su tutor. Aliviar el componente "emocional" del dolor no debe ser pasado por alto. Entender el vínculo de apego entre paciente y tutor, promoviendo su participación y proporcionándole toda la información que solicite sobre la enfermedad y el tratamiento de su animal de compañía (Gaynor, 2008; Looney, 2010; Bishop *et al.*, 2016). Finalmente, el cuarto pilar sugiere que, aunque el paciente no demuestre externamente signos clínicos objetivos de dolor, el veterinario debe asumir que cualquier tumor por más pequeño que sea tiene el potencial de causarlo de manera "subclínica" y, por lo tanto, el manejo del dolor debe considerarse en cualquier tipo de tratamiento oncológico que se le proponga al tutor (Looney, 2010; Lascelles, 2013; Rancilio *et al*., 2015).

El enfoque general para el manejo del dolor de tipo oncológico debería seguir la escalera analgésica de la OMS modificada (*Fig. 6*), la cual consiste en cuatro escalones para el tratamiento del dolor en función de la intensidad de este (leve, moderado, intenso e intratable que requiere hospitalización) y de la respuesta al tratamiento (Vargas-Schaffer, 2010). Si el nivel de dolor es leve se indican los analgésicos del primer escalón y si no hay mejoría se va avanzando hacia la parte superior de la escalera, donde se encuentran los analgésicos más potentes y técnicas invasivas de analgesia: *"wound soaker catheter"*, bloqueos espinales o de nervios periféricos, inyección intratecal de opioides, neuroestimulación, neuro ablación o procesos neuro ablativos centrales (De Lorimier & Fan, 2005; Looney, 2010; Elliot & Alderson, 2019).

En aquellos pacientes que se presentan con enfermedad avanzada, dolor crónico y sospecha de sensibilización central, se puede aumentar la velocidad de ascenso de acuerdo con la intensidad del dolor que presente el paciente y emplearse por adelantado los analgésicos del tercer y cuarto escalón (Vargas-Schaffer, 2010). Se sugiere en estos casos utilizar el "abordaje de la pirámide reversa", asociando diferentes familias farmacológicas y terapias alternativas que abarquen la mayor cantidad de mecanismos biológicos del dolor (enfoque multimodal) (De Lorimier & Fan, 2005).

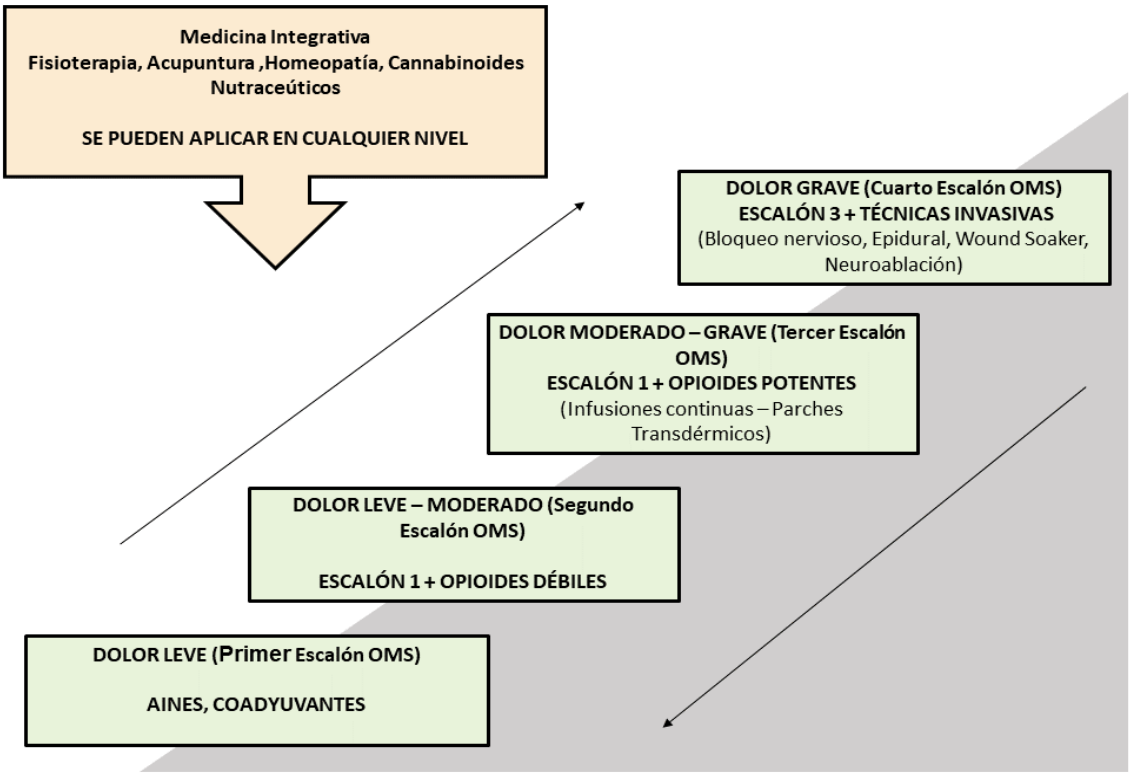

Figura 6. Versión modificada de la Escalera analgésica de la OMS para el tratamiento del dolor oncológico *(Adaptado de World Health Organization, 1986).*

Por lo tanto, dada la complejidad del dolor oncológico este debe ser abordado de forma individual según el paciente, progresión, pronóstico y severidad de la enfermedad. Se recomienda además cuando sea necesario, realizar el manejo concomitante de cualquier otro tipo de dolor no relacionado con el cáncer, como por ejemplo el dolor perioperatorio u otros dolores crónicos asociados como la osteoartrosis (Gruen *et al*., 2022; Monteiro *et al*., 2023).

Dentro de las propuestas terapéuticas para dolor crónico en caninos tenemos como primera línea de tratamiento los antiinflamatorios, preconizando el uso de selectivos COX2 antes que los preferenciales o no selectivos. Además, los co-analgésicos o adyuvantes propuestos incluyen los gabapentinoides, amantadina y cannabinoides, entre otros (Cachon *et al*., 2023).

2.5.1. Antiinflamatorios no esteroideos COX 2 selectivos: Firocoxib

Considerando que los diferentes tipos de dolor presentan en su mayoría un componente inflamatorio importante, el uso de AINES en casos de dolor oncológico leve a moderado (especialmente el que surge de masas intratorácicas, intraabdominales y tumores/ metástasis óseas), es un pilar fundamental debido a

su acción analgésica central y antiinflamatoria periférica mediada por la inhibición de las ciclooxigenasas: COX (Gaynor, 2008; Corletto & Jolliffe, 2019). Sus efectos antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos, junto a su rápido inicio de acción, la duración de su efecto clínico, su alta afinidad por las proteínas plasmáticas, su amplia variedad de formas de presentación y su potencial uso a largo plazo sin causar inmunosupresión, los han convertido en los agentes más utilizados desde 1829 en el manejo multimodal del dolor agudo y crónico, tanto en pacientes humanos como veterinarios (Lascelles *et al*., 2005).

Las COX son enzimas que promueven la síntesis de tromboxanos y prostaglandinas proinflamatorias provenientes del metabolismo del ácido araquidónico, el cual es liberado por la fosfolipasa A_2 ante daños de la membrana celular (Lees *et al*., 2004; Bergh & Budsberg, 2005; Fox, 2010; Kukanich *et al*., 2012; Monteiro & Steagall, 2019). En la actualidad se han identificado 3 isoformas de COX (Chandrasekharan *et al*., 2002; Simmons *et al*., 2004).

La Cox 1, antiguamente denominada como constitutiva, se relaciona con el mantenimiento de la homeostasis vascular y agregación plaquetaria, la producción del moco gástrico que protege la mucosa estomacal, el bicarbonato y autorregulación del flujo sanguíneo renal especialmente en condiciones de hipovolemia-hipotensión (Lees *et al*., 2004; Bergh & Budsberg, 2005; Lascelles *et al*., 2005; Kukanich *et al*., 2012; Monteiro & Steagall, 2019).

La Cox 2, es la relacionada a la inflamación o inducible por las células inflamatorias tras la liberación de mediadores inflamatorios en el sitio injuriado como las bradicininas, leucotrienos, histamina, serotonina, potasio, acetilcolina, sustancia p, factores de crecimiento, entre otros (Lees *et al*., 2004; Bergh & Budsberg, 2005; Lascelles *et al*., 2005; Kukanich *et al*., 2012; Monteiro & Steagall, 2019). Esta isoforma, también ha demostrado ser constitutiva y de importancia en el mantenimiento de la función renal y reproductiva, de la nocicepción y clave en la reparación de lesiones a nivel gastrointestinal (Lees *et al*., 2004; Bergh & Budsberg, 2005; Lascelles *et al*., 2005; Monteiro & Steagall, 2019).

La liberación de prostaglandinas promovida por la Cox2 incrementa la sensibilidad a nivel de las terminaciones nerviosas libres pudiendo conducir al desarrollo de sensibilización periférica y central y a la perpetuación de los signos inflamatorios (calor, rubor, tumefacción, dolor y pérdida de estructura) a nivel local (Lees *et al*., 2004; Bergh & Budsberg, 2005; Monteiro & Steagall, 2019). Esta se expresa además en el asta dorsal medular contribuyendo a la transmisión de los estímulos nociceptivos, por lo que su supresión con el uso de AINES puede producir efectos analgésicos directos (Ito *et al*., 2001). Su sobreexpresión está asociada al aumento de factores de crecimiento vascular y la angiogénesis, disminución de la apoptosis, aumento de la invasión tisular y producción de metástasis, inmunosupresión y aumento de sustancias proinflamatorias, demostrado en diversos procesos

neoplásicos y convirtiéndola por lo tanto en un blanco terapéutico fundamental en el manejo del paciente oncológico (Grösch *et al*., 2006; Hayes, 2007).

La inhibición de su variante (Cox 3) identificada en la corteza cerebral del perro y el hombre, puede producir efectos analgésicos centrales, antipiréticos y posee cierto grado de relación con el mecanismo de acción del paracetamol, metamizol y otros AINES como el ibuprofeno y diclofenac (Chandrasekharan *et al*., 2002; Booting & Ayoub, 2005; Monteiro & Steagall, 2019).

Con el desarrollo de AINES Cox2 selectivos ("los coxibs") como el cimicoxib, deracoxib, firocoxib, robenacoxib y mavacoxib, la evidencia ha demostrado que, si bien la eficacia terapéutica es igual de beneficiosa con respecto al uso de AINES de primera generación (carprofeno, meloxicam o piroxicam), los coxibs se han asociado con una reducción significativa de eventos adversos totales, principalmente a nivel gastrointestinal y cardiovascular (van Durme *et al*., 2014). Al mantener inalterada la función homeostática de la Cox 1 se reducen de esta manera los efectos adversos relacionados con la administración de los AINES clásicos: ulceración gastrointestinal y la inhibición plaquetaria (Monteiro-Steagall *et al*., 2013).

La elección de este tipo de AINES en los pacientes oncológicos es de especial importancia ya que utilizan con fines preventivos, terapéuticos y paliativos en ciertos tipos de cáncer (Bergh & Budsberg, 2005). Las neoplasias que sobre expresan esta enzima y que por lo tanto se verán beneficiados con el uso de estos fármacos son los carcinomas: renal, de células escamosas, de células transicionales de vejiga, colorrectal, nasal y los mamarios, el melanoma oral y los osteosarcomas (Tremblay *et a*l., 1999; Khan *et al*., 2000; de Almeida *et al*., 2001; Khan *et al*., 2001; Mohammed *et al*., 2001; McEntee *et al*., 2002; Beam *et al*., 2003, Doré *et al*., 2003; Borzacchiello *et al*., 2004 ; Kleiter *et al*., 2004; Mohammed *et al*.,2004). Por el contrario, las neoplasias de origen mesenquimal o hemo linfática, como el linfoma, el mastocitoma o los sarcomas no la expresan en cantidades significativas (Mutsaers *et al*., 2002; Beam *et al*., 2003; Mohammed *et al*., 2004; Heller *et al*., 2005; Hayes, 2007).

El firocoxib es un AINE de uso veterinario exclusivo, con una selectividad en sangre canina 380 veces más por la Cox2 que la Cox1 (McCann *et al*., 2004; Hanson *et al*., 2006; Ryan *et al*., 2006; Steagall *et al*. 2007). Existe evidencia científica sólida sobre su eficacia en el control del dolor y la inflamación asociados con la osteoartrosis en perros y mejora significativa en los grados de claudicación en comparación al uso de Carprofeno (Hanson *et al*., 2006; Pollmeier *et al.*, 2006; Ryan *et al*., 2006; Steagall *et al*., 2007; Autefage *et al*., 2011).

Las publicaciones científicas sobre sus características farmacocinéticas son escasas (Kukanich *et al*, 2012, Morris *et al*., 2020). Los reportes de evaluación

técnica publicados en 2008 por la EMA indican que en comparación con otros AINES su biodisponibilidad oral es baja (36,9%), alcanzándose las concentraciones séricas máximas a las 2 horas tras su ingesta. Su vida media de eliminación es de 8 hs y se liga en un 96% a las proteínas plasmáticas con un amplio volumen de distribución. Presenta metabolización hepática y excreción esencialmente biliar (Lees *et al*., 2004; Kukanich *et al*., 2012; Morris *et al.*, 2020).

En varios estudios clínicos realizados con perros adultos jóvenes y sanos, este AINE no presentó efectos adversos considerables administrándolo a la dosis de 5 mg/kg SID, por un período de tratamiento prolongado de 30-90 días (Hanson *et al*., 2006; Pollmeier *et al.*, 2006; Ryan *et al*., 2006; Steagall *et al*., 2007). Ryan *et al*. (2006) reportan en más de 1000 perros evaluados, a las alteraciones gastrointestinales como las más prevalentes: vómitos (1,9%) y diarrea (0,6 %). Hanson *et al*. (2006) describen, además, la ocurrencia de anorexia (2,3%) y letargia (0,8%) en perros geriátricos con cierto grado de deterioro hepático y de la función renal.

Si bien la selectividad a la Cox2 de los AINES no está directamente relacionada con los efectos adversos renales, se debe tener en cuenta que puede producirse nefrotoxicidad. Principalmente, asociada con el uso de altas dosis, mal manejo anestésico y a otros factores como la insuficiencia renal preexistente u otras enfermedades concomitantes que cursan con hipovolemia y/o isquemia renal (insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes e insuficiencia hepática) debido a la inhibición de la síntesis de la prostaglandina E2, clave para mantener la perfusión renal en dichas situaciones (Gambaro & Perazella, 2003; Bergh & Budsberg, 2005; Kukanich *et al*., 2012).

Al examen endoscópico, se demostró la ausencia de lesiones significativas a nivel de la mucosa gastro duodenal, incluso en perros con antecedentes de trastornos digestivos previos (Steagall *et al*., 2007; Joubert, 2009; Lecoindre & Pepin-Richard, 2011; Autefage *et al*., 2011). Sin embargo, se ha reportado un fallecimiento a causa de una úlcera perforada a nivel duodenal, luego de la administración accidental de una dosis doble de firocoxib, por lo que se sugiere respetar cuidadosamente los regímenes de dosificación aprobados (Autefage *et al*., 2011). Goodman *et al*. (2009) recomiendan evitar su uso en aquellos pacientes con lesiones gastrointestinales preexistentes ya que a pesar de mantener la actividad Cox 1, la inhibición de la Cox 2 se ha relacionado con una curación más lenta de las lesiones de la mucosa gástrica.

Tras su administración durante 52 semanas, no se observaron cambios significativos en los valores de glicemia, hemoglobina, hematocrito, proteínas séricas, enzimas hepáticas, recuento plaquetario y tiempo de protrombina (Joubert, 2009; Autefage *et al*., 2011). No obstante, si se describieron elevaciones leves en

los niveles de urea y creatinina en sangre, reversibles una vez que el tratamiento fue discontinuado (Hanson *et al*., 2006; Ryan *et al*., 2006; Autefage *et al*., 2011).

Esta característica de presentar efectos adversos mínimos (9,4 %) y además ser inhibidor selectivo de la COX 2, lo volvieron un fármaco especialmente de interés para su uso como adyuvante en el tratamiento paliativo del paciente oncológico (Knapp *et al*., 2013; Brandi *et al*., 2022). Knapp *et al.* (2013), describieron los efectos antitumorales del firocoxib como agente único en pacientes caninos con carcinoma de células transicionales de vejiga, reportando una mejoría en la calidad de vida del 67% luego de seis semanas de tratamiento. Cuando se lo administró en combinación con cisplatino, la mejoría reportada fue del 91%, con tasas de remisión del 57% (Knapp *et al*., 2013).

Posteriormente, Cancedda *et al*. (2015) reportan de forma significativa (utilizando una escala de calidad de vida multidimensional), la mejoría clínica en la actividad y apetito de caninos con carcinoma nasal avanzado recibiendo firocoxib y radioterapia, en comparación a caninos recibiendo únicamente tratamiento radioterápico. Incluso, utilizándolo durante un período de 797 días el fármaco resulto seguro, bien tolerado y los cambios bioquímicos observados fueron mínimos a pesar del alto porcentaje de pacientes geriátricos participantes de la investigación (Cancedda *et al.*, 2015).

Una mejora en más de 7 meses a 2 años en la media de supervivencia también fue reportada en un subgrupo de caninos (18%) con adenocarcinoma prostático sin presencia de metástasis, tratados con AINES (Meloxicam o Firocoxib) y/o con terapia metronómica combinada con quimioterapia convencional (Ravicini *et al*., 2017).

Las investigaciones más recientes en perras recomiendan el uso del Firocoxib posterior a la mastectomía como tratamiento adyuvante o paliativo de carcinomas mamarios triple negativo que sobre expresan Cox2 debido a su capacidad para inducir la apoptosis in vivo e in vitro en este tipo de neoplasias (Brandi *et al*., 2022).

2.5.2. Adyuvantes analgésicos: Pregabalina

En modelos de dolor oncológico mal adaptado o neuropático se recomienda específicamente el uso de opioides y fármacos adyuvantes como la gabapentina, la pregabalina y ocasionalmente los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina (Mishra *et al*., 2012; Moore, 2016).

La pregabalina es un análogo del neurotransmisor GABA, seis veces más potente que la gabapentina (Mishra *et al*., 2012). Fue desarrollada en 1993 como adyuvante

en el manejo de las crisis convulsivas focales del paciente epiléptico y aprobada en 2004 por la FDA para el tratamiento del dolor neuropático periférico asociado a la neuralgia post herpética y la neuropatía diabética (Dworkin & Kirkpatrick, 2005; Salazar *et al*., 2009). Si bien se relaciona estructuralmente con el GABA, no muestra afinidad por su receptor ni lo imita fisiológicamente (Ben-Menachem, 2004; Dworkin & Kirkpatrick, 2005; Salazar *et al*., 2009). Actúa a nivel de canales de calcio regulados por voltaje a nivel del sistema nervioso central (subunidad 2α-δ), reduciendo la entrada de calcio a la célula y disminuyendo la liberación de neurotransmisores excitatorios (glutamato, norepinefrina y sustancia p) a nivel sináptico (Ben-Menachem, 2004; Dworkin & Kirkpatrick, 2005; Salazar *et al*., 2009; Bockbrader *et al*., 2010).

Salazar *et al*. (2009) estudiaron sus propiedades farmacocinéticas en perros sanos de mediana edad, describiendo una rápida absorción oral y alcance de concentraciones máximas en sangre a la hora y media post administración. No se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la cantidad de pregabalina absorbida cuando se la administró en conjunto con alimentos (Ben-Menachem, 2004). Su vida media de eliminación es de 7 horas en el perro (Salazar *et al*., 2009).

Se ha demostrado que se excreta por orina casi el 90% del fármaco activo en muchas especies, por lo que se aconseja reducir la dosis diaria en pacientes que presenten un aumento en los niveles de creatinina en sangre (Ben-Menachem, 2004; Bockbrader *et al*., 2010). Según la ficha técnica autorizada por la EMA basada en estudios farmacocinéticos durante el desarrollo preclínico de Lyrica® en perros, el 45% de la dosis administrada de pregabalina sufre metabolización hepática y se elimina por vía urinaria como un metabolito N-metilado (European Medicines Agency [EMA], 2004).

No se ha informado al momento ningún tipo de interacción medicamentosa y no es esperable que ocurran debido a que, a dosis terapéuticas, ni se une a proteínas plasmáticas, ni tampoco afecta al sistema microsomal hepático. Esta propiedad la ha convertido en un fármaco seguro e ideal para ser incluido en esquemas de tratamiento multimodal (Ben-Menachem, 2004).

Para mantener una concentración efectiva del fármaco en sangre y permitir un régimen de dosificación conveniente de dos veces al día, Salazar *et al*. (2009) sugirieron emplearla a una dosis de 4 mg/kg en el perro.

En pacientes humanos sanos no se informaron muertes o efectos adversos graves luego de su administración en dosis terapéuticas múltiples (Bockbrader *et al*., 2010). En perros epilépticos tratados con 4 mg/kg TID de pregabalina por un período de 8-12 semanas, si bien fue bien tolerada, se describió anecdóticamente la ocurrencia de somnolencia y letargo (Salazar *et al*., 2009). Administrada a una dosis de 5 mg/kg BID durante 2 semanas en caninos con modelo de dolor

neuropático (siringomielia) el único efecto adverso observado fue la sedación (Sanchis-Mora *et al*., 2019). Con este esquema terapéutico, se reportó una reducción significativa de las escalas de puntuación de dolor registradas por los tutores, asi como también de la hiperalgesia mecánica, la hiperalgesia al frío y la alodinia en comparación al grupo placebo, que sólo recibió AINES (Sanchis-Mora *et al*., 2019).

Además de ser un fármaco seguro para el paciente oncológico, la pregabalina tiene un efecto ahorrador de opioides estadística y clínicamente significativo para aliviar el dolor y los síntomas neuropáticos del cáncer, en comparación a otros fármacos como la gabapentina o la amitriptilina (Mishra *et al*., 2012).

2.6. Neoplasias de cavidad oral

2.6.1. Características Generales

Las neoplasias orofaríngeas representan el 5-7% de todas las neoplasias malignas caninas, siendo la cavidad oral en general, el cuarto lugar más común de presentación de Cáncer en esta especie (Soukup & Lewis, 2019; Liptak, 2020; Niemiec *et al*., 2020; Satthathum *et al*., 2023). Los sitios de localización más comunes para el desarrollo de este tipo de neoplasias son la gingiva, el paladar, la lengua, los labios, las tonsilas, la mandíbula o el maxilar, el periodonto y los tejidos odontogénicos (Todoroff & Brodey, 1979; Vos & Van der Gaag, 1987; Cray *et al*., 2020).La edad promedio de presentación oscila entre los 8-12 años, siendo los caninos de mediana edad y mayores los más susceptibles a desarrollar este tipo de neoplasias (Todoroff & Brodey, 1979; Cray *et al*., 2020).

Se ha reportado que los machos, tienen 2,4 veces mayor riesgo de desarrollar cáncer orofaríngeo que las hembras (Dorn & Priester, 1976; Todoroff & Brodey, 1979; Liptak, 2020). Esta mayor predisposición, se ha informado en perros con melanomas malignos, carcinoma de células escamosas tonsilares y fibromas (Cohen *et al*., 1964; Liptak, 2020). En las hembras, se ha descripto que son más prevalentes los osteosarcomas esqueléticos axiales (Heyman *et al.*, 1992; Liptak, 2020).

No existe una predisposición racial marcada, sin embargo, se ha informado en estudios no multicéntricos al Ovejero Alemán, Cocker Spaniel, Chow Chow, Bóxer, Weimaraner, Braco Alemán de pelo corto, Pointer, Gordon Setter, Golden Retriever, Shih Tzu y Caniche miniatura como las razas con mayor riesgo de desarrollar tumores orales (Dorn & Priester, 1976; Soukup & Lewis, 2019; *Cray et al*., 2020; Liptak, 2020; Satthathum *et al.*, 2023).

Determinados factores ambientales como la exposición pasiva al humo de tabaco, el consumo de dietas enlatadas con alta cantidad de grasas saturadas y el uso de collares ectoparasiticidas, han sido asociados con el aumento del riesgo de desarrollar carcinoma oral de células escamosas (Bertone *et al*., 2003; Bronden *et al*., 2009; Dhaliwal, 2011; Mikiewickz *et al*., 2019; Satthathum *et al*., 2023). También se ha demostrado, que los perros urbanos tienen un mayor riesgo de presentación de Carcinoma tonsilar y mayor incidencia de cáncer en la cavidad nasal y senos paranasales, principalmente debido a la exposición y su capacidad de reacción frente a diversos carcinógenos ambientales (Bronden *et al*., 2009).

La enfermedad periodontal y las alteraciones de la microbiota oral que conducen a una gingivitis/estomatitis crónica, se consideran factores de riesgo involucrados en el aumento de la incidencia del cáncer orofaríngeo, principalmente en el hombre (Gillison, 2007; Lommer, 2013; Mikiewickz *et al*., 2019; De Carvalho *et al*., 2022). Esta asociación no se ha podido demostrar de forma significativa en el perro, sin embargo, se ha reportado que la mala higiene oral y la enfermedad periodontal propician el crecimiento de determinados tipos bacterianos (*Tannerella forsythia y Porphyromonas gingivalis*) considerados factores de riesgo para el desarrollo de melanoma oral canino (De Carvalho *et al*., 2022).

Las neoplasias orales constituyen un verdadero desafío en la consulta oncológica. La mayoría de los tutores no revisan la boca de sus mascotas regularmente, por lo que las reconocen de forma tardía, cuando su tamaño es lo suficientemente grande para deformar los tejidos circundantes o sobresalir de la cavidad oral y producir sintomatología (Verhaert, 2010). Por tal motivo, estos pacientes generalmente se presentan a consulta en estadios avanzados con pocas opciones de tratamiento (Dhaliwal, 2011; Lascelles, 2011; Soukup & Lewis, 2019).
En etapas iniciales, pueden aparecer simplemente como ulceraciones o pequeñas áreas eritematosas de la gingiva o mucosa oral siendo confundidas con una enfermedad periodontal, retrasando de esta manera el diagnóstico de las mismas (Lommer, 2013; Soukup & Lewis, 2019).

No es posible distinguirlas únicamente por su apariencia y presentación clínica (Lascelles, 2011). La citología o incluso la biopsia incisional de las lesiones son claves para llegar al diagnóstico definitivo y determinar su comportamiento biológico (Munday *et al*., 2016; Liptak, 2020). Debido a su localización particular, y a que con frecuencia estas neoplasias tienen zonas necróticas, infectadas e inflamadas con tendencia al sangrado, estos procedimientos requieren la sedación del paciente para obtener una muestra de calidad (Dhaliwal, 2011; Lascelles, 2011; Munday *et al*., 2016; Liptak, 2020; Castejón-González & Reiter, 2022).

Debido a que son muy agresivas localmente y en su mayoría afectan al hueso subyacente, el tratamiento curativo de elección en los pacientes sin metástasis es

la escisión quirúrgica que incluye amplios márgenes, con el inconveniente de que la misma consiste en mandibulectomías o maxilectomías cruentas que son rechazadas desde el inicio por parte de los tutores (Liptak, 2020; Castejón-González & Reiter, 2022).

En tumores malignos es necesario realizar su estadificación para detectar la presencia de metástasis (Verhaert, 2010; Munday *et al*., 2016). La estadificación clínica (*Cuadro I*) no solo será un indicador pronóstico, sino que también, es una herramienta fundamental para determinar el tipo de tratamiento más adecuado y evaluar la respuesta de los pacientes al mismo (Verhaert, 2010; Munday *et al*., 2016). El sistema estándar de estadificación de neoplasias orales más comúnmente utilizado en oncología veterinaria es el TNM: Tamaño y extensión del tumor primario (T), linfonodulo regional involucrado (N) y presencia de metastasis a distancia (M) (Verhaert, 2010; Lascelles, 2011; Munday *et al*., 2016; Soukup & Lewis, 2019; Castejón-González & Reiter, 2022).

Cuadro I. Sistema TNM de estadificación para neoplasias orales

T (TUMOR PRIMARIO)	
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Tumor in situ (Carcinoma pre- invasivo)
T1	Tumor Menor a 2 cm en su mayor dimensión
T1a	Sin evidencia de invasión ósea
T1b	Con evidencia de invasión ósea
T2	Tumor 2-4 cm en su mayor dimensión
T2a	Sin evidencia de invasión ósea
T2b	Con evidencia de invasión ósea
T3	Tumor mayor a 4 cm en su mayor dimensión
T3a	Sin evidencia de invasión ósea
T3b	Con evidencia de invasión ósea

N (NÓDULOS LINFATICOS REGIONALES) Mandibular, Retrofaríngeo y Parotídeo	
N0	Sin metástasis en linfonodulos regionales
N1	Linfonodulos ipsilaterales móviles
N1a	Sin evidencia de metástasis en linfonodulos
N1b	Con evidencia de metástasis en linfonodulos
N2	Linfonodulos contralaterales móviles
N2a	Sin evidencia de metástasis en linfonodulos
N2b	Con evidencia de metástasis en linfonodulos
N3	Linfonodulos adheridos, no móviles

M (METÁSTASIS A DISTANCIA)	
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia
M1	Presencia de Metástasis a distancia

ESTADIO	**T**	**N**	**M**
I	T1	N0, N1a o N2a	M0
II	T2	N0, N1a o N2a	M0
III	T3	N0, N1a o N2a	M0
	Cualquier T	N1b	M0
IV	Cualquier T	N2b, N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Adaptado de Owen, 1980 (OMS)

Se sugiere comenzar por la inspección y palpación del tumor primario, para determinar su tamaño, localización, presencia de necrosis, ulceración, adherencia a planos profundos, infiltración de tejidos vecinos y movilidad anormal de los dientes (Dhaliwal, 2011; Soukup & Lewis, 2019). Luego, continuar con la evaluación de

todos los nódulos linfáticos regionales incluyendo a los mandibulares, parotídeos y retrofaríngeos mediales, en busca de asimetrías, agrandamientos y presencia de movilidad o adherencia (Lascelles, 2011; Liptak, 2020).

Debido a que el drenaje linfático de la cavidad oral es bilateral y muy variable en perros, recordar que puede apreciarse diseminación ipsilateral o contralateral a la tumoración, pudiendo no estar presentes las linfoadenopatías en un 40% de los casos (Williams & Packer, 2003; Lascelles, 2011; Soukup & Lewis, 2019; Liptak, 2020; Castejón-González & Reiter, 2022). Tanto los nódulos linfáticos parotídeos como los retrofaríngeos mediales no son accesibles a la palpación externa (Soukup & Lewis, 2019; Liptak, 2019). Sin embargo, Herring *et al.* (2002), reportan que un gran porcentaje de las neoplasias orales (45,5 %) metastatizan en estadios iniciales a dichos nódulos linfáticos. Por lo tanto, se recomienda hacer punción de todos los nódulos linfáticos centinelas, independientemente del tamaño o grado de fijación de estos, en el mismo momento en que se toma la muestra por PAAF de la lesión principal con el paciente anestesiado (Liptak, 2020).

La evaluación radiográfica del tórax en tres proyecciones (lateral derecha, lateral izquierda y ventrodorsal) debe ser realizada cuando existe sospecha de malignidad para detectar metástasis a distancia (Dhaliwal, 2011; Liptak, 2020; Castejón-González & Reiter, 2022). Los estudios de imagen intraorales también deberían indicarse para determinar la extensión local de la enfermedad y la presencia de infiltración ósea (lisis focal, proliferación perióstica y reabsorción radicular dental), principalmente en aquellas tumoraciones que se originan a partir del maxilar, paladar y la porción caudal de la mandíbula y requieren escisión quirúrgica (Lascelles, 2011; Munday *et al*., 2016; Soukup & Lewis, 2019).

2.6.2. Signos clínicos

Los signos clínicos más frecuentes asociados a este tipo de neoplasias suelen ser la sialorrea, la halitosis, exoftalmos, movimientos masticatorios anormales, dificultad para comer o para abrir la boca, deformación maxilofacial, pérdida de peso, movimientos linguales anómalos, pérdida de piezas dentales en animales con buena dentición, epistaxis, linfadenopatía cervical y presencia de sangre en el agua de bebida o en el alimento (Verhaert, 2010; Lascelles, 2011; Munday *et al*., 2016; Soukup & Lewis, 2019; Liptak, 2020). El sangrado espontáneo es común debido a la mordida del tumor por parte del paciente y aparece inmediatamente después de comer, masticar o jugar con objetos que involucren el uso de la boca (Soukup & Lewis, 2019). Los estornudos y las secreciones nasales unilaterales mucohemorrágicas son frecuentes en los animales con neoplasias que involucran el hueso maxilar y la cavidad nasal (Verhaert, 2010; Soukup & Lewis, 2019).

La mayoría de los pacientes no mostrará sintomatología dolorosa evidente, a excepción de los tumores que comprometen el paladar, la lengua, el hueso maxilar o el hueso nasal o de aquellos que por estar en estadios avanzados interfieran con la masticación o conduzcan a una fractura patológica (Verhaert, 2010). Es así, que generalmente el motivo principal de consulta de los tutores es la deformación maxilofacial y no el grado de dolor que presenta su mascota (Verhaert, 2010).

2.6.3. Tipos y Clasificación

Los tumores orales se clasifican según su comportamiento biológico en malignos o benignos y según su origen odontogénico o no (Niemiec *et al*., 2020). Los odontogénicos, son aquellos tumores que derivan de células epiteliales, mesenquimales y/o ectomesenquimales provenientes de los tejidos embrionarios encargados de la génesis de las estructuras dentales (Barnes *et al*., 2005; Fiani *et al*., 2011). Comprenden un grupo extenso y heterogéneo de lesiones tanto benignas como malignas, incluyendo desde proliferaciones tisulares simples no neoplásicas como la hiperplasia fibrosa de la gingiva hasta tumoraciones más complejas como los fibromas odontogénicos periféricos (*Epulis osificante y fibromatoso*) y el ameloblastoma acantomatoso canino (*Epulis acantomatoso*) capaz de infiltrar el hueso subyacente (Barnes *et al*., 2005). Los no odontogénicos, representan aproximadamente el 30-32% de todos los tumores de la cavidad oral del perro y son en su mayoría de carácter maligno (Wingo, 2018; Mikiewickz *et al*., 2019). Los reportados como más frecuentes son el melanoma oral (30-40%), el carcinoma de células escamosas (17-25%) y el fibrosarcoma (8-25%) (Lascelles, 2011; Munday *et al*., 2016; Soukup & Lewis, 2019; Liptak, 2020). El osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma anaplásico multilobular, carcinoma intraóseo, mixosarcoma, hemangiosarcoma, linfoma, plasmocitoma, mastocitoma y TVT son otros tipos de neoplasias malignas de origen no odontogénico que también pueden presentarse (Lascelles, 2011; Liptak, 2020).

2.6.3.1 Epulis

Durante mucho tiempo el término "*Epulis*" se utilizó para describir clínicamente de forma no específica cualquier lesión tumoral sólida, benigna, no ulcerada o crecimiento focal exofítico localizado alrededor de los dientes y originado en la encía (Verstraete *et al*., 1992; Gardner ,1996; Verhaert, 2010). Sin embargo, este término ha generado mucha confusión al emplearse erróneamente como parte de un diagnóstico morfológico, cuando en realidad es un término meramente descriptivo que no permite la diferenciación macroscópica de las lesiones, ni brinda información significativa acerca de la naturaleza histopatológica de las mismas (Fiani *et al*., 2011; Munday *et al*., 2016; Soukup & Lewis, 2019).

Por tal motivo, los Epulis han sido reclasificados por la OMS (2003) y divididos en dos grandes grupos de lesiones: las reacciones inflamatorias proliferativas de la gingiva no neoplásicas (Hiperplasia focal fibrosa, Granuloma piogénico, Granuloma periférico de células gigantes) y los tumores odontogénicos periféricos donde se incluye entre otros, el Fibroma odontogénico periférico y el Ameloblastoma Acantomatoso canino (Gardner, 1996; Head *et al*., 2003; Fiani *et al.*, 2011).

Reacciones inflamatorias proliferativas de la gingiva

Son lesiones no neoplásicas benignas de la gingiva, de carácter inflamatorio, muy comunes en los perros, que se identifican exclusivamente a nivel histológico ya que su apariencia macroscópica se asemeja mucho a los fibromas odontogénicos periféricos (Verhaert, 2010; Fiani *et al*., 2011). La reacción inflamatoria reportada como la más frecuente (16-57%) es la Hiperplasia gingival también conocida como Hiperplasia focal fibrosa (Verhaert, 2010; Fiani *et al*., 2011; Mikiewickz *et al*., 2019; Soukup & Lewis, 2019). La hiperplasia gingival se observa más comúnmente en perros machos castrados y adultos mayores de 8 años, de razas braquicéfalas como el Bóxer (Gardner, 1996; Verhaert, 2010; Fiani *et al*., 2011; Niemiec *et al*., 2020). Se produce secundariamente a un traumatismo gingival y/o irritación crónica de la encía (Fiani *et al*., 2011; Soukup & Lewis, 2019). La acumulación de placa bacteriana también ha sido reportada como un factor predisponente asi como también el tratamiento con ciertos fármacos (fenobarbital, difenilhidantoína, ciclosporina y amlodipina) pueden inducirla (Verhaert, 2010; Mikiewickz *et al*., 2019; Niemiec *et al.*, 2020).

Clínicamente la hiperplasia gingival se presenta como un crecimiento exuberante e indoloro de la encía, que se localiza preferentemente a nivel rostral del maxilar (primer incisivo al segundo premolar), probablemente por la mayor predisposición que tiene esta región a la enfermedad periodontal (Fiani *et al*., 2011; Soukup & Lewis, 2019). Desde el punto de vista histológico, estas lesiones se caracterizan por presentar un estroma de tejido conjuntivo fibroso constituido por fibroblastos maduros dispersos en una matriz densa de fibras de colágeno, cubierta por el epitelio de la mucosa gingival que frecuentemente es hiperplásico (Verstraete *et al*., 1992; Gardner, 1996; Fiani *et al*., 2011; Mikiewickz *et al*., 2019; Soukup & Lewis, 2019).

La superficie de la lesión puede estar ulcerada o presentarse acompañada de focos de inflamación y/o mineralización (*Fig. 7*) (Verstraete *et al*., 1992; Gardner, 1996; Fiani *et al*., 2011; Mikiewickz *et al*., 2019). La característica principal que la diferencia de los fibromas odontogénicos periféricos es la ausencia de epitelio odontogénico (Verstraete *et al*., 1992; Fiani *et al*., 2011).

Figura 7. Hiperplasia gingival en un canino macho de raza Pitbull de 8 años con fibromas odontogénicos periféricos múltiples asociados, cubriendo gran número de piezas dentales a nivel maxilar *(Fuente: Archivo personal).*

Otra reacción inflamatoria reportada en perros (aunque mencionada con poca frecuencia en la literatura) son los granulomas piógenos (*Fig. 8*) (Gardner, 1996; Soukup & Lewis, 2019). Clínicamente se presentan como lesiones sobreelevadas de la encía, de base ancha o pedunculada, de color rojo y frecuentemente ulceradas en su superficie (Soukup & Lewis, 2019). Estos se diferencian histológicamente de la hiperplasia gingival debido a la presencia de un tejido de granulación muy vascularizado con proliferación endotelial e infiltrado celular inflamatorio asociado (Gardner, 1996). Se sospecha que se producen en respuesta a un traumatismo repetido o maloclusión dental (Soukup & Lewis, 2019).

Figura 8. Granuloma piógeno originado a partir de la encía interdental y localizado en región palatina de maxilar rostral que desplaza hacia lateral los incisivos superiores 101 y 201 en un canino macho de raza pitbull de 9 años. Abreviaturas *en imagen: I: Incisivo; C: Canino (Fuente: Archivo personal).*

El tratamiento de elección en este tipo de lesiones es la gingivectomía y se sugiere eliminar la causa inflamatoria y/o traumática de base para evitar las recidivas, asi como también mantener una correcta profilaxis dental en el hogar para evitar el desarrollo de placa dental (Verhaert, 2010; Niemiec *et al.*, 2020).

Fibromas odontogénicos periféricos o Epulis fibromatosos (POF)

Los POF son tumoraciones benignas no invasivas de la encía marginal libre de origen mesenquimático, no ulceradas, de consistencia firme y crecimiento lento (Soukup & Lewis, 2019; Liptak, 2020). Pueden derivar de la superficie perióstica del hueso alveolar cercano a la unión cemento-esmalte o del sistema de sostén del diente (periodonto) (Soukup & Lewis, 2019).

Se han reportado entre los tumores odontogénicos más frecuentes en perros machos con cierta predisposición en las razas braquicéfalas, representando entre el 31-37% de las lesiones de cavidad oral canina (Fiani *et al*., 2011; Mikiewickz *et al*., 2019; Liptak, 2020). La edad media de presentación es de 8-9 años similar a la hiperplasia gingival (Liptak & Withrow, 2009; Fiani *et al*., 2011). El lugar de localización más habitual (47%) es la región rostral del maxilar hasta la altura de los terceros premolares y un menor porcentaje (21%) tienen predilección por la porción caudal de la mandíbula (Fiani *et al*., 2011).

La biopsia incisional es el método de elección para obtener un diagnóstico preciso (Benreuter, 2020). Dado que la porción fibrosa del tumor no es exfoliativa, las citologías pueden ser informadas erróneamente como Hiperplasias focales benignas, ya que en su mayoría suelen contener sangre o ser acelulares (Benreuter, 2020).

A nivel histológico, normalmente se observa una masa de tejido conectivo celular fibroblástico altamente vascularizado y con restos de epitelio odontogénico inactivo, separada del epitelio gingival superficial por una zona de tejido conectivo fibroso normal (Fiani *et al*., 2011). El diagnostico diferencial entre la hiperplasia gingival y los POF puede resultar dificultoso (Munday *et al*., 2016). Se han reportado dos variantes de POF (fibromatosos y osificantes) según la presencia o ausencia de metaplasia ósea con impacto mínimo en el tratamiento o pronóstico de los mismos (Soukup & Lewis, 2019).

Clínicamente si bien su presentación es similar, mientras el POF aparece frecuentemente como una masa única, la hiperplasia gingival tiende a ser multifocal y extenderse de forma lineal a lo largo de una porción de la encía (*Fig. 9)* (Munday *et al*., 2016).

La resolución completa puede lograrse mediante la escisión quirúrgica que abarque la/las piezas dentales afectadas, conociendo que presentan un alto porcentaje de recurrencia (17%) en el mismo sitio, aunque se realice tal procedimiento (Gardner, 1996; Verhaert, 2010; Wingo, 2018; Niemiec *et al*., 2020).

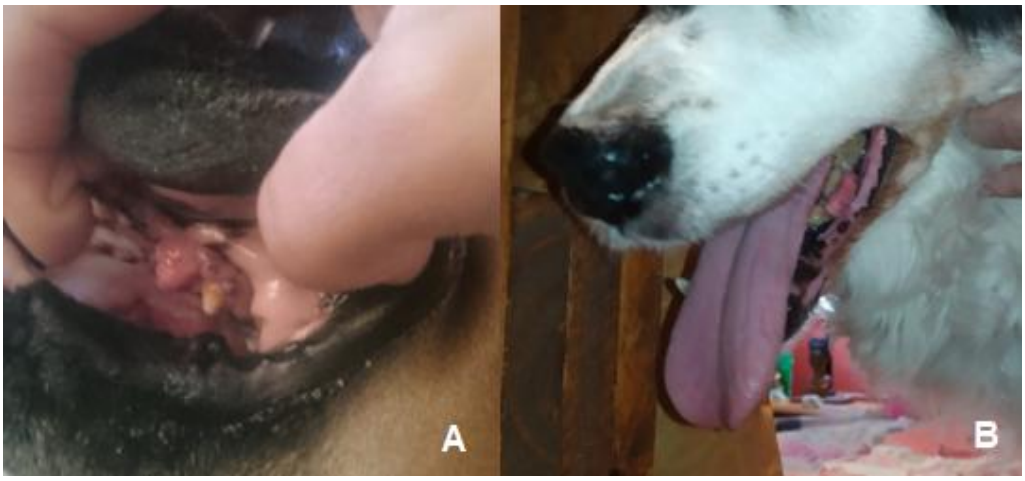

Figura 9. A) Fibroma odontogénico periférico cubriendo la superficie del segundo y tercer premolar superior en un canino hembra de raza Bóxer de 5 años B) Fibroma odontogénico periférico de localización mandibular caudal en un canino macho sin raza definida de 16 años *(Fuente: Archivo personal).*

Ameloblastoma acantomatoso canino, Epulis acantomatoso (CAA)

Según Fiani *et al*. (2011), el CAA es el tipo de ameloblastoma más común en el perro con una prevalencia del 45% de todos los tumores odontogénicos biopsiados (Soukup & Lewis, 2019). Sin embargo, hay otros reportes que informan una prevalencia menor al 19% y lo consideran como el tercer tipo de tumor odontogénico más frecuente en perros por debajo del POF (Verstraete *et al*., 1992; Yoshida *et al*., 1999; Mikiewickz *et al*., 2019).

Macroscópicamente de apariencia similar al épulis fibromatoso, se presenta clínicamente como una lesión extraósea, de aspecto “carnoso” y de superficie irregular que surge dentro de la encía y que, a diferencia del anterior, presenta un comportamiento local agresivo con frecuente invasión al hueso mandibular o maxilar subyacente (*Fig. 10*) (Mikiewickz *et al*., 2019; Soukup & Lewis, 2019; Liptak, 2020). Se localiza preferentemente (41%) a nivel rostral de la mandíbula (región incisiva-primeros premolares) pero también puede aparecer a nivel caudal de la mandíbula (29%), rostral del maxilar (24%) y con menor frecuencia (6%) a nivel del maxilar caudal (Fiani *et al*., 2011; Goldschmidt *et al.,* 2017; Liptak, 2020).

Derivan de los Ameloblastos (células epiteliales productoras del esmalte dentario) presentes en los restos inactivos del epitelio odontogénico que permanecen dentro del periodonto (restos de la lámina dental o del epitelio de Serres que residen dentro

de la encía, restos del epitelio reducido del esmalte o restos de Malassez alrededor de las raíces dentales) (Munday *et al*., 2016; Wingo, 2018).

Se han reportado dos tipos (los periféricos y los centrales) sin embargo, cuando el CAA es avanzado puede resultar dificultoso distinguirlos clínicamente (Verhaert, 2010). Los periféricos ocurren en el margen gingival con deformación ósea y movimiento de piezas dentales mientras que los centrales se originan desde dentro del hueso alveolar y tienen aspecto similar a quistes óseos de la mandíbula (Verhaert, 2010; Niemiec *et al*., 2020).

Histológicamente, se caracteriza por islotes y cordones de epitelio odontogénico con cavidades quísticas y delimitados por una hilera de células basales invadiendo un estroma denso de tejido conectivo maduro (Fiani *et al*., 2011, Munday *et al*., 2016). Las células epiteliales centrales que rellenan estos islotes sufren metaplasia escamosa asemejándose a los acantocitos típicos del epitelio escamoso estratificado, con puentes intercelulares prominentes y llegando incluso a producir queratina (patrón acantomatoso) (Yoshida *et al*., 1999; Munday *et al*., 2016). Debido a estas características histológicas mencionadas, el principal diferencial a tener en cuenta es el Carcinoma de células escamosas (Munday *et al*., 2016).

La edad media de presentación es de 7 a 10 años y no se han encontrado al momento diferencias significativas en la prevalencia de los CAA de acuerdo con el sexo (*Fig. 10*) (Goldschmidt *et al*., 2017; Liptak, 2020). Se ha reportado la predisposición en razas medianas a grandes como los pastores de Shetland, Bobtails (antiguamente conocidos como perros de pastor inglés), en el Golden Retriever, en los Cocker Spaniels y en los Akitas (Fiani *et al*., 2011; Goldschmidt *et al*., 2017; Liptak,2020).

Si bien no es metastásico, Yoshida *et al*. (1999) reportaron un alto porcentaje de recurrencia (91%) dentro del mes posterior a la escisión marginal simple (Goldschmidt *et al.,* 2017; Liptak, 2020). Por lo tanto, el tratamiento recomendado es la escisión quirúrgica agresiva con un margen libre de tejido neoplásico de 1-2 cm (Goldschmidt *et al*., 2017; Wingo, 2018). En aquellos casos en los que este tratamiento no sea viable, se ha reportado con éxito el uso de Bleomicina intra lesional sin indicios de recurrencia durante 12 meses o más (Yoshida *et al*., 1999; Wingo, 2018; Liptak, 2020). La radioterapia también ha demostrado ser efectiva con bajas tasas de recidiva (8-18%) en AAC menores de 4 cm, sin embargo, no se recomienda debido las complicaciones asociadas con este método: transformación maligna del tumor (5-18%) y necrosis ósea (6%) (Wingo, 2018; Liptak, 2020).

Figura 10. Ameloblastoma acantomatoso canino en perro macho sin raza definida, de 10 años, localizado a nivel de canino inferior izquierdo y que deforma levemente la región mandibular *(Extraído de Quiroga et al., 2016).*

2.6.3.2 Tumores no odontogénicos

Melanoma oral

Representa la neoplasia maligna más frecuente de cavidad oral en perros con una prevalencia de 30-40% (Bergman, 2007; Verhaert, 2010; Dhaliwal, 2011; Soukup & Lewis, 2019; Liptak, 2020). Aunque en varios estudios recientes se ha reportado en segundo lugar de frecuencia por detrás del Carcinoma de células escamosas (Ramos-Vara *et al.*, 2000; Verhaert, 2010; Bronden *et al*., 2009).

El riesgo relativo de desarrollarlo incrementa con la edad, reportándose los 11 años y medio como la edad de presentación promedio (Munday *et al*., 2016). En cuanto a la predisposición según el sexo los resultados son controversiales. Mientras tradicionalmente la mayoría de los reportes informaban una alta predilección por los machos, en varias publicaciones recientes no parece haber una predisposición clara (Ramos-Vara *et al*., 2000; Verhaert, 2010; Satthathum *et al*., 2023).

A diferencia de otras neoplasias orales malignas, el melanoma tiende a ocurrir en razas de menor peso corporal con mucosas hiperpigmentadas (Lascelles, 2011; Liptak, 2020). Las razas reportadas con mayor predisposición a padecerlo son el Cocker Spaniel, Poodle miniatura, Terrier Escocés, Daschshund, Pastor de Anatolia, Setter Escocés, Chow Chow y el Golden Retriever (Ramos-Vara *et al*., 2000; Bergman, 2007; Lascelles, 2011; Liptak, 2020; Satthathum *et al*., 2023).

De aparición espontánea, se origina a partir de los melanocitos (células productoras de melanina de la piel y mucosas) y se localiza con mayor frecuencia en la encía,

seguido de la mucosa labial, paladar duro y la superficie dorsal de la lengua (Bergman, 2007; Dhaliwal,2011; Munday *et al*., 2016).

Su apariencia clínica es muy variable (*Fig. 11*). Pueden presentarse como nódulos pedunculados asintomáticos de menos de 1 cm de diámetro con escasa pigmentación, hasta tumoraciones más agresivas de 3 cm o más, friables, ulceradas, pigmentadas y con áreas de necrosis superficial como se observa en la figura 10 (Munday *et al*., 2016). Los gingivales suelen ser grandes masas con diferentes grados de pigmentación, sangrantes e infiltrativas con reacciones óseas importantes que deforman la cara del paciente, generando dolor intenso, disfagia, sialorrea y halitosis asociada al proceso necrótico tumoral (Dhaliwal,2011; Soukup & Lewis, 2019).

Figura 11. Melanoma Oral Maligno avanzado en un labrador macho de 12 años con proceso piogranulomatoso asociado e infiltración de paladar duro. (*Fuente: Archivo personal)*

A pesar de ser tan frecuentes, algunos pueden presentar dificultades a la hora del diagnóstico histopatológico debido a que el 38% (más de un tercio) de los melanomas son amelánicos, es decir que no contienen melanina y pueden ser informados erróneamente como cáncer Epitelial o Sarcoma anaplásico/ indiferenciado (Munday *et al*., 2016; Soukup & Lewis, 2019; Liptak, 2020). En estos casos se requiere la confirmación inmunohistoquímica con marcadores especiales de melanocitos (Melan A, PNL2, tirosinasa o proteína S100) para obtener un diagnóstico preciso y establecer un pronóstico y plan terapéutico adecuado (Ramos-Vara *et al*., 2000; Lascelles, 2011).

Son altamente metastásicos en un 80% a los linfonodulos regionales y un 14- 67% se disemina a sitios distantes como los pulmones, por lo que su pronóstico es reservado a malo a menos que sea diagnosticado precozmente y extirpado antes de desarrollar la metástasis (Lascelles, 2011; Munday *et al*., 2016; Wingo, 2018; Liptak, 2020; Niemiec *et al*., 2020). Se ha reportado que la media de supervivencia

en aquellos pacientes que no se tratan es de 65 días, mientras que en perros con melanoma en estadio II (2-4 cm diámetro, sin presencia de metástasis) en los que se incluye la cirugía, la sobrevida aumenta a 6 meses con o sin radioterapia (Verhaert, 2010; Wingo, 2018).

Los que son de localización caudal, con presencia de lisis ósea, son los que tienen peor pronóstico, mientras que la presentación labial y lingual tienen menor tasa de metástasis, por lo que controlando precozmente el tumor a nivel local se puede prolongar la sobrevida de los pacientes (Liptak, 2020).

El abordaje terapéutico sugerido requiere estadificación y un tratamiento quirúrgico agresivo, en bloque, con márgenes libres de tumor de 2-3 cm, combinado con quimioterapia e inmunoterapia (Bergman, 2007; Dhaliwal, 2011; Lascelles, 2011; Niemiec *et al.*, 2020). Tanto la cirugía como la radioterapia son útiles para controlar la lesión a nivel local, sin embargo, en la mayoría de los perros no logran evitar la enfermedad metastásica (Liptak, 2020). La tasa de recidiva tumoral tras la cirugía es mayor al 45% y son poco respondedores a la quimioterapia citotóxica, la inmunoterapia adyuvante asi como también. Se ha reportado que los antiinflamatorios COX2 selectivos resultan más prometedores en el manejo paliativo de este tipo de neoplasia, considerando su alta inmunogenicidad y la sobreexpresión de COX2 que muestran sus células tumorales (Bergman, 2007; Verhaert, 2010; Wingo, 2018).

Carcinoma de células escamosas canino (SCC)

Constituye la neoplasia de cavidad oral más común en el gato y la segunda en el perro (20-30%) (Verhaert, 2010; Dhaliwal, 2011; Lascelles, 2011; Munday *et al*., 2016; Soukup & Lewis, 2019; Liptak, 2020; Niemiec *et al*., 2020; Satthathum *et al*., 2023). De origen epitelial, inicialmente aparece en forma sutil, como un área irregular, sobreelevada de la mucosa oral o placa de color rosado que con el tiempo se ulcera, tiende a la no cicatrización y sangra con facilidad (Verhaert, 2010; Munday *et al*., 2016; Soukup & Lewis, 2019). En casos avanzados, puede presentarse como una gran masa carnosa, sangrante, que sobresale de la boca con un comportamiento agresivo e infiltrativo local extenso (Dhaliwal, 2011; Niemiec *et al.,* 2020). La edad de presentación promedio es de 9 años, sin embargo, un subtipo histológico específico (Papilar) puede presentarse en pacientes más jóvenes, menores a 9 meses de edad (Dhaliwal, 2011; Liptak, 2020).

Los caninos que viven en el medio urbano, con niveles altos de contaminación ambiental presentan mayor prevalencia de SCC (Bertone *et al*., 2003; Niemiec *et al*., 2020). Nemec *et al.* (2012), en un estudio retrospectivo donde incluyen 84 caninos diagnosticados con SCC no tonsilar, reportaron cierta predisposición en razas medianas a grandes incluyendo a los Springer Spaniel ingleses, a los

Pastores de Shetland y a los Ovejeros Alemanes como las razas más sobrerrepresentadas. Sin embargo, al no ser un estudio multicéntrico, extrapolable a la población general, se considera que el SCC no presenta predilección por alguna raza canina en particular (Verhaert, 2010). Algo similar ocurre con la predisposición según el sexo. Cohen *et al.* (1964), registraron un gran porcentaje de machos (74%) con SCC tonsilar, Nemec *et al*. (2012), reportaron mayor ocurrencia de SCC lingual en hembras castradas, mientras que, en otros estudios, no se hallaron diferencias significativas para concluir que tal predisposición exista (Nemec *et al*., 2012).

Los SCC se dividen en dos grandes categorías según su lugar de desarrollo: tonsilares (lengua y amígdalas) y no tonsilares (encía, labios y paladar) (Wingo, 2018). Los no tonsilares localizados en la región mandibular rostral, que se desarrollan en la encía adyacente a las piezas dentarias son los más frecuentes (Munday *et al*., 2016). Si bien, estos se caracterizan por tener una baja tasa de metástasis (5-29%), invaden agresivamente el hueso mandibular subyacente provocando fracturas patológicas y destrucción dental que conducen a la eutanasia del paciente debido al intenso dolor y disfunción que esto genera más que por la enfermedad metastásica en si (Munday *et al*., 2016; Liptak, 2020; Niemiec *et al*., 2020).

Los carcinomas tonsilares y los de la base lingual son de peor pronóstico (*Fig. 12*) (Verhaert, 2010; Dhaliwal, 2011; Lascelles, 2011; Munday *et al*., 2016; Liptak, 2020; Niemiec *et al*., 2020). Esto se debe a su alto potencial metastásico regional (linfonodulos retrofaríngeos) y a distancia (pulmones) que asciende al 73%, siendo común la recurrencia local ya que su localización impide el tratamiento quirúrgico curativo (Wingo, 2018). Frecuentemente, estos pacientes son diagnosticados tardíamente, ya que los tutores no perciben el tumor primario, sino que acuden a la consulta cuando notan una gran masa en la región del cuello que no es otra cosa que el linfonodulo regional metastásico (Verhaert, 2010).

La tasa de sobrevida en un 93,5% de perros con SCC no tonsilar tratados únicamente con cirugía de intención curativa es de un año, con una recurrencia local del 10% post mandibulectomía (Verhaert, 2010; Munday *et al*., 2016; Wingo, 2018; Liptak, 2020). Se reporta que cuando la cirugía es combinada con radioterapia, la media de sobrevida aumenta a 34 meses (Munday *et al*., 2016; Wingo, 2018). Por lo tanto, el tratamiento de elección para el SCC no tonsilar es la cirugía radical con márgenes de escisión alrededor del tumor de 1-2 cm en combinación con radioterapia, principalmente en aquellos tumores con una ubicación más caudal (Verhaert, 2010).

Figura 12. CCE tonsilar ulcerado y con foco de necrosis superficial, infiltrando el paladar blando en un canino macho Setter Irlandés de 14 años. La tumoración suele ser grande, ulcerada, provoca disfagia, disnea, anorexia, tos y salivación. Nótese en la imagen de la izquierda la importante sarcopenia en la región temporal y masetera que presentaba este paciente al momento del diagnóstico (*Fuente: Archivo personal)*

La quimioterapia metronómica con Piroxicam y Carboplatino/Cisplatino, se reserva generalmente para minimizar la posibilidad de enfermedad metastásica en tumoraciones de difícil acceso o en aquellos casos donde los tutores rechazan tanto la cirugía como la radioterapia, con una tasa de respuesta del 57% y una media de supervivencia de 272 días (Wingo, 2018; Liptak, 2020). Sin embargo, este protocolo de Boria *et al*. (2004), es de uso clínico limitado debido a la gran toxicidad renal reportada en el 41% de los pacientes evaluados (Wingo, 2018; Liptak, 2020).

Debido a la sobreexpresión de COX2 en las células tumorales de SCC canino, el tratamiento con piroxicam ha sido reportado por Schmidt *et al.* (2001), como beneficioso, ya que no sólo enlentece la progresión de la enfermedad, sino que el 50% de los caninos participantes del ensayo alcanzaron la remisión clínica (Verhaert, 2010). Esta modalidad terapéutica, donde se emplean AINES (piroxicam o meloxicam) como agentes únicos es una buena opción para los tutores que no consientan en sus mascotas otras modalidades de tratamiento más agresivas (Verhaert, 2010).

Fibrosarcoma Oral Canino (FSA)

Es el tercer tipo de neoplasia oral más común en perros (17-25%) y la segunda en gatos (Martano *et al*., 2018; Liptak, 2020; Niemiec *et al*., 2020). Deriva del tejido conjuntivo fibroso (origen mesenquimal) y se compone de fibroblastos inmaduros o células fusiformes anaplásicas indiferenciadas (Dhaliwal, 2011; Gardner *et al*., 2015). El FSA se observa en perros machos de razas grandes particularmente el Golden y el Labrador Retriever a temprana edad (7,3- 8,6 años) (Verhaert, 2010; Munday *et al*., 2016; Martano *et al*., 2018; Liptak, 2020).

Macroscópicamente, se presenta como una lesión firme, relativamente plana, no pigmentada que involucra en un 56-87% la encía del maxilar superior (entre los caninos y el cuarto premolar) pero también puede desarrollarse a nivel de paladar duro y blando (7-17%) (*Fig. 13*), superficie lateral de la mandíbula (4-22%) y de los cartílagos nasales (Verhaert, 2010; Dhaliwal, 2011; Munday *et al*., 2016; Martano *et al*., 2018). A medida que la tumoración crece puede ulcerarse e invadir al hueso subyacente en un 70-72% de los casos (Martano *et al*., 2018; Liptak, 2020).

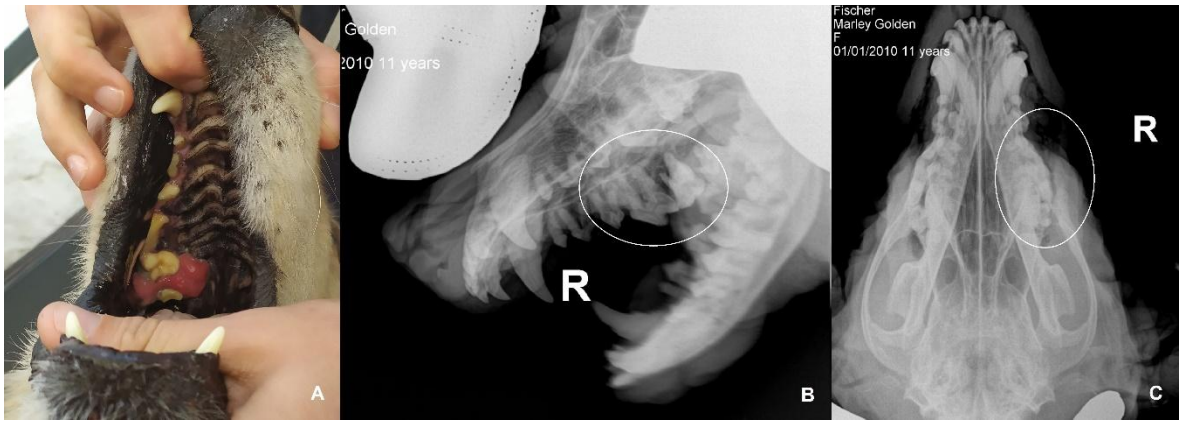

Figura 13. Fibrosarcoma oral en canino macho de 11 años de raza Golden Retriever. A) lesión sólida relativamente plana de aprox. 4 cm de diámetro entre paladar duro e inicio del blando localizada en la región molar superior derecha (*Fuente: Archivo personal).* B) Rx incidencia con boca abierta se observa lisis del hueso alveolar en primer molar y opacidad en el hueso del cuarto premolar C) Rx incidencia ventrodorsal lisis arco cigomático derecho en la unión con el hueso maxilar y edema de tejidos blandos circundantes *(Radiografías cortesía de Clínica Radiológica Veterinaria Dr. Branca).*

Debido a que al inicio los signos clínicos suelen ser mínimos los tutores reconocen el problema al final del curso de la enfermedad cuando aprecian la deformación facial de su mascota u otros signos clínicos como la saliva teñida de sangre o dificultad para comer (Martano *et al*., 2018).

Los fibrosarcomas que se localizan en el paladar duro o en el maxilar entre los caninos y el cuarto premolar en perros de raza grande, presentan “bajo grado histológico, pero comportamiento biológico de alto grado” (Ciekot *et al*., 1994). Aún con biopsias representativas de la lesión puede informarse erróneamente como un fibroma ya que exhiben características histopatológicas de tejido conjuntivo fibroso benigno (Martano *et al*., 2018; Wingo, 2018). En estos casos, si la tumoración tiene un comportamiento biológicamente “activo” con rápido crecimiento, recurrencia o infiltración ósea el tratamiento debería ser agresivo desde el inicio a pesar de los resultados histopatológicos (Liptak, 2020).

Su pronóstico siempre es reservado (Martano *et al*., 2018; Liptak, 2020). El control local del FSA es más problemático que la metastasis en sí, la cual se reporta como baja (19-22% a los linfonodulos regionales y hasta un 27% a distancia) (Munday *et al*., 2016; Martano *et al*., 2018; Liptak, 2020). La recurrencia local del tumor es mayor al 54%, a pesar de la resección quirúrgica amplia o radical con márgenes libres de tumor. El tiempo de sobrevida reportado luego de la resección quirúrgica no sobrepasa los 12 meses (Frazier *et al*., 2011; Verhaert, 2013; Munday *et al*., 2016; Martano *et al*., 2018).

El tratamiento adyuvante multimodal de la enfermedad local es el que se recomienda debido a las mejores tasas de sobrevida alcanzadas asi como también, se prolonga significativamente el tiempo libre de enfermedad cuando se emplea la cirugía en combinación con la radioterapia o la radioterapia y la hipertermia localizada (Gardner *et al*., 2015; Liptak, 2020). Frazier *et al*. (2011), reportan en un estudio donde participaron 29 perros con diagnostico histológico de FSA tratados con cirugía en combinación con radioterapia, resultando en un tiempo medio libre de enfermedad mayor a 653 días y tasas de supervivencia de un año en el 88% y 2 años en el 58% de los pacientes con una recurrencia local del 24% a los 282 días post tratamiento (Munday *et al*., 2016; Martano *et al*., 2018).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La literatura específica sobre el tratamiento del dolor crónico oncológico mediante el uso de gabapentinoides y AINES COX2 selectivos en medicina veterinaria es escasa. No existen a la fecha ensayos clínicos controlados donde se utilice la Pregabalina en dosis apropiadas en pacientes caninos con modelos de dolor oncológico siendo las mismas extrapoladas de la especie humana.

En cuanto al firocoxib existe mucha información sobre su uso crónico específicamente en perros, por ser estos los fármacos de primera elección en el tratamiento de los estados dolorosos como la osteoartrosis. Sin embargo, los estudios experimentales recientes apuntan a su uso como una alternativa terapéutica coadyuvante para la terapia citostática metronómica en algunos tipos de tumores que expresan COX 2 más que por su efecto analgésico en sí.

Se hacen así necesarios nuevos estudios que demuestren la eficacia analgésica del firocoxib y la pregabalina, avalen su uso y hagan posible la mejora de la calidad de vida de todos los pacientes que padecen este tipo de dolor crónico oncológico canino.

4. HIPÓTESIS

La administración de Pregabalina y Firocoxib por vía oral a las dosis recomendadas por la literatura produce un 30 % de mejoría en las escalas de dolor oncológico validadas sin la aparición de efectos adversos considerables.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General

5.1.1. Evaluar la eficacia analgésica del Firocoxib, asociado o no a la Pregabalina en el tratamiento del dolor oncológico derivado de tumores orales en perros.

5.2. Objetivos Específicos

5.2.1. Reportar objetivamente las mejoras clínicas con el tratamiento mediante el empleo de escalas validadas específicas para dolor crónico oncológico y dolor oral - maxilo facial canino.

5.2.2. Estudiar los potenciales efectos adversos producidos por ambos analgésicos durante el período de estudio mediante hemograma, bioquímica hepática y renal sanguínea, y signos clínicos.

6. ESTRATEGIA DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio se llevó a cabo en el período comprendido entre mayo de 2021 y mayo de 2022 en las instalaciones de Facultad de Veterinaria, Udelar (antigua y nueva sede) con la colaboración del área de Farmacología y del Hospital Veterinario, así como también en los domicilios particulares de los pacientes abarcando el territorio geográfico comprendido entre Montevideo y Canelones.

La investigación se caracterizó por ser prospectiva, randomizada y doble ciego (veterinario y tutor).

El diseño experimental fue evaluado y aprobado por la CEUA de Facultad de Veterinaria bajo número de protocolo 1178. También fue aprobado para su financiación por la Agencia Nacional de Investigación e Innovación con la identificación POS_NAC_M_2020_1_164212 por ser considerada una propuesta novedosa en relación directa con el área estratégica “Salud humana y animal” apostando a mejorar la calidad de vida y el bienestar animal.

Previo al inicio del estudio se informó a cada tutor involucrado mediante consentimiento informado (*ver anexo 1*) acerca de todas las características del ensayo invitándolos a participar de forma voluntaria con su mascota, no permitiendo el ingreso de ningún paciente sin su expresa autorización.

Para cumplir con los objetivos planteados se reclutaron pacientes caninos con tumores de cavidad oral a través de distintos medios de difusión: folletería, redes sociales, contacto directo con colegas veterinarios, emisoras de radio y vía internet.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. Animales reclutados

Se incluyeron caninos sin predilección de raza o sexo, adultos, con un rango de edades de tres a dieciséis años, con sospecha o diagnóstico de tumores orales, benignos o malignos provenientes de la consulta del área de dolor y cuidados paliativos del Hospital de Facultad de veterinaria asi como también de consultas veterinarias privadas o de tutores particulares que solicitaban ingresar al estudio.

7.2. Criterios de Inclusión

Los animales seleccionados además de presentar enfermedad oncológica en cavidad oral fueron evaluados en una primera instancia para determinar su nivel de dolor según el criterio del tutor mediante escala analógica visual (VAS) de 100mm. Se incluyeron únicamente aquellos pacientes con puntuaciones de dolor leve a moderado en dicha escala (≤40 mm) y sin alteraciones evidentes en el examen clínico general (exploración de mucosas, tiempo de llenado capilar, estado de hidratación, condición corporal, linfonodulos regionales y auscultación cardiopulmonar).

Contaban con diagnostico citológico de tumor de boca por punción aspiración con aguja fina o en su defecto gran sospecha clínica de padecerlo luego de la exploración minuciosa de la cavidad oral. Los tumores se clasificaron según su comportamiento biológico en benignos o malignos y estos últimos fueron estadificados según el sistema estándar TNM publicado por Owen (1980).

Se aceptaron pacientes en tratamiento quimioterápico o que ya estuviesen recibiendo terapia analgésica concomitante, con presencia o no de enfermedad renal o hepática compensada y enfermedad metastásica sin signos de dificultad respiratoria o repercusión del sistema nervioso.

Siguiendo los criterios de Lascelles *et al*. (2015), niveles de ALT de hasta el doble y niveles de FAS de hasta cuatro veces superior al valor de referencia normal para la especie canina se consideraron aceptables en ausencia de otros signos de enfermedad hepática.

Debido a la necesidad de explorar la boca de los animales con frecuencia también se incluyó como criterio de selección la docilidad y buen temperamento del paciente para aceptar la manipulación sin la necesidad de sedación a lo largo del estudio.

7.3. Criterios de Exclusión

No fueron incluidos en la investigación aquellos caninos con cambios frecuentes de ambiente, introducción de nuevos animales o cuidadores en la residencia de este asi como también, animales cuyos tutores a cargo desconocieran el comportamiento normal de su mascota o no estuviesen disponibles para administrarle la medicación asignada y evaluar su evolución durante el periodo de estudio.

Tampoco fueron seleccionados aquellos pacientes con metástasis o cáncer en el sistema nervioso central o periférico y signos de disnea grave o nivel de dolor severo.

7.4. Diseño experimental

Un total de 20 caninos (n=20) fueron incluidos en un período de estudio de 21 días con controles en los días 0, 7,14 y 21.

Luego de ser seleccionados los animales fueron agrupados de forma aleatoria en dos tratamientos utilizando un randomizador web disponible en https://www.randomizer.org/.

El primer grupo (n=10) considerado como grupo control recibió 5 mg/kg SID de Firocoxib (Previcox® 227 mg, laboratorio Boehringer Ingelheim) y 1 cápsula BID de placebo con contenido azucarado (sacarosa) elaboradas y proporcionadas por el equipo de Farmacología de Facultad de Veterinaria.

El segundo grupo (n=10) recibió Firocoxib en igual dosis y presentación que el grupo anterior más 4 mg/kg BID de Pregabalina (Gavin®, comprimidos tri ranurados de 75 mg, Laboratorio Gador).

Previo al ingreso, los pacientes no debían estar recibiendo ningún tipo de analgésico o adyuvante por lo que en el control inicial aquellos que ya lo estaban se sometieron a un período de lavado o *"wash out"* de 10 días en caso de estar recibiendo aines, esteroides o adyuvantes como la pregabalina/gabapentina y de 2 días para analgésicos de acción central como el tramadol o acetaminofeno.

Por razones éticas y dada la complejidad que supone el tratamiento de dolor en los pacientes oncológicos se permitió durante este período de "lavado" utilizar dipirona (Novemina Fuerte®, comprimidos de 500 mg, Lazar) a una dosis de 25 mg/kg TID.

Incluso se les permitió a los tutores administrarla en forma de rescate analgésico durante el transcurso de la investigación en caso de ser necesario y se les solicitó anotar dichos rescates en una planilla (*ver anexo 2*) a fin de llevar un control y comparar finalmente que grupo analgésico recibió mayor cantidad de los mismos.

Se le pidió además a cada tutor evaluar a su mascota en cada control empleando dos tipos de escalas validadas de dolor y calidad de vida para la especie canina.

7.5. Medida de resultados: Escalas Multidimensionales de dolor y calidad de vida

Se evaluaron los pacientes según tres escalas (COPS C/F, CORQ, VAS global) en los distintos tiempos 0, 7, 14 y 21 días de tratamiento para cada grupo (Placebo + Firocoxib o Pregabalina + Firocoxib).

La primer escala aplicada **COPS-C/F** o escala compuesta de dolor oral y maxilo facial canino y felino *(*Della Rocca *et al.,* 2019*)* fue desarrollada específicamente para evaluar la intensidad de dolor provocada por diferentes patologías que asientan en la cavidad oral entre ellas los tumores orales (*ver anexo 3*).

Incluyó un cuestionario específico para el tutor conteniendo 7 ítems de respuesta en los que se les pedía evaluar el comportamiento alimentario de la mascota según el tipo de alimento administrado (seco, húmedo o mixto), los cambios de comportamiento alimentario con respecto al pasado, los cambios en la voluntad de interactuar/jugar con otras mascotas o personas, los cambios en el aseo y en la actividad/movilidad con respecto a experiencias pasadas y en el último ítem evaluando comportamientos específicos como gritos, aumento de agresividad, menos interés en juegos que involucren el uso de la boca, dificultades para bostezar y/o abrir la boca, presencia de salivación, mal aliento, rechinar de dientes, masticación sin comida en la boca o comportamientos inusuales de frotarse el hocico o evitar ser tocado alrededor de la nariz o boca.

También incluyo una sección específica para ser respondida por el veterinario evaluando otros 4 ítems relacionados con el estado general del animal, estado nutricional y tono muscular, reacción a la manipulación oral y presencia de signos específicos durante el examen físico de la cavidad oral (acumulación de alimento en la cavidad oral, halitosis, sangrado gingival espontáneo/ inducido, fracturas dentales, malformaciones dentales, decoloración dental, movilidad dental, hipo calcificación o hipoplasia del esmalte, hiperplasia gingival o presencia de tumores gingivales, lesiones ulcerativas de la mucosa oral /lengua/paladar/encías, fistulas maxilares o peri-cigomáticas y fistulas gingivales o en la mucosa).

La puntuación o score de dolor para esta escala varia de 0 a 25 puntos (sección propietario) y de 0 a 28 puntos (sección veterinario). Se comparó en cada control la variación de dicho score con respecto al dia 0 para determinar la respuesta al tratamiento en cada grupo.

La segunda escala aplicada **CORQ** o Cuestionario de calidad de vida informado por el propietario canino *(*Giuffrida *et al.,* 2018*)* fue desarrollada y validada para evaluar pacientes con dolor oncológico adaptada de medicina humana (*ver anexo 4*).

Incluyó la evaluación de 17 ítems organizados en cuatro dominios: VITALIDAD, COMPAÑERISMO, DOLOR y MOVILIDAD. Cada ítem representó una frase redactada en tiempo pasado describiendo determinado comportamiento observado comúnmente en los pacientes con cáncer permitiendo la evaluación del bienestar físico, social y funcional del animal. A modo de ejemplo *"mi perro tuvo falta de energía*", *"el tratamiento de mi perro interfirió con su placer por la vida"*, *"mi perro estuvo juguetón"*, *"mi perro durmió bien en la noche*", *"mi perro tuvo dolor o discomfort"*, *"mi perro no comió su comida habitual*", "*mi perro tuvo problemas para ir a pasear*", etc.

Se les pidió a los tutores evaluar en la última semana el número de días en que dicho ítem aplicó a su perro considerando un 0 como la no ocurrencia del mismo y un 7 como su presencia en la totalidad de la semana.

Al final del cuestionario se incorporó una escala analógica visual simple (VAS) de 10 cm mediante la cual cada tutor evaluó la calidad de vida global de su mascota de manera individual marcando con una "x" sobre dicha línea él % de calidad de vida que estimaba presentaba su animal en cada control y como ésta iba variando a lo largo del estudio.

7.6. Monitorización de efectos adversos y estado de salud de los pacientes

Se obtuvieron muestras de sangre de los pacientes previo al inicio (día 0) y fin del estudio (día 21) que fueron procesadas e informadas por el laboratorio de análisis clínicos de la Facultad de Veterinaria.
La paraclínica solicitada incluyó hemograma completo, funcional renal y hepático con el objetivo de monitorizar el estado de salud de los caninos seleccionados y la repercusión general ocasionada por el tratamiento farmacológico asignado.

Se le solicitó a cada tutor registrar y comunicar a la menor brevedad posible la aparición de efectos secundarios tales como emesis, diarrea, melena, sedación, alteraciones locomotoras, excitación, eritema, entre otros. La veterinaria a cargo de la investigación se encargó de estabilizar clínicamente dichos pacientes y de evaluar su continuidad en el estudio.

Dado que los tumores orales pueden ocasionar pequeñas perdidas crónicas de sangre y generar anemia ferropénica se les permitió a los pacientes anémicos la suplementación oral con hierro/ácido fólico (1 comprimido SID de Cheltin folic ®, Megalabs) durante todo el período de duración del experimento.

7.7. Análisis estadístico

El análisis de los resultados se realizó con el software R studio (versión 4.2.2) y sus respectivos paquetes estadísticos, disponibles para su descarga gratuita en https://www.R-project.org/.

La prevalencia de las respuestas se calculó y se informó para cada ítem de las escalas descriptas (COPS-C/F, CORQ y VAS global de calidad de vida final).

Las puntuaciones generales de la escala CORQ se calcularon según el sistema de medida *FACT-G* (*Functional Assessment of Cancer Therapy General*), versión 4 (Webster *et al.,* 2003). Se le dio a cada ítem un score o puntuación de 0 a 7 en función de la cantidad de días en que tal ítem fue reportado como observado. Todos los ítems fueron calificados de manera que los puntajes más altos para ítems positivos como por ejemplo “mi perro durmió bien en la noche” se asociaron con un respuesta mejor al tratamiento. Por el contrario, los puntajes más altos para ítems negativos como “mi perro tuvo dolor o discomfort” se asociaron con una peor respuesta al mismo y, por lo tanto, con la pérdida de calidad de vida del paciente. Estos puntajes de ítems negativos fueron revertidos (0=7, 1=6, 2=5, 3=4, 4=3, 5=2, 6=1, 7=0) para el cálculo del score general. La puntuación total o score general de dolor (0-119 puntos) para esta escala, se obtuvo de la sumatoria de las puntuaciones de cada subescala individual (VITALIDAD= 0-35 puntos, COMPAÑERISMO= 0-42 puntos, DOLOR= 0-14 puntos y MOVILIDAD= 0-28 puntos).

Se consideraron mejorías de por lo menos 30% en las escalas de dolor y calidad de vida como éxito analgésico (*diferencia clínicamente importante de mejoría o CID*) según Farrar *et al. (2001)*, definida en una reunión de consenso de la IMMPACT (Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in clinical Trials).

Se determinó mediante métodos no paramétricos (Test de Kruskal – Wallis) la existencia de diferencias de respuesta de cada variable (COPS C/F, CORQ, VAS global) entre los distintos tiempos (0, 7, 14 y 21) para cada grupo de tratamiento (Placebo + Firocoxib o Pregabalina + Firocoxib).

Mediante modelos lineales generalizados (GLM) para respuestas binarias se analizó la asociación de las variables en estudio determinando el odds ratio entre tratamientos de forma global y para cada tiempo específico (0,7,14 y 21).

Los datos obtenidos se organizaron y se presentaron descriptivamente en forma de tablas y diagramas de violín o “violin plot”. También se reportaron las medidas de

resumen correspondientes (media o mediana, percentiles o rangos) según el tipo de variable analizada.

Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$.

8. RESULTADOS

De un total de 20 caninos reclutados, 2 debieron ser eutanasiados antes de completar el ensayo clínico debido al rápido avance de su enfermedad oncológica, por lo que no fueron tenidos en cuenta en el análisis de datos e interpretación de resultados finales.
Se presentan a continuación, los principales datos demográficos (raza, sexo, edad y situación reproductiva) de la población canina evaluada.

Cuadro II. Caninos incluidos en el grupo control (Firocoxib + Placebo)

Nombre	Raza	Sexo	Edad (años)	Situación Reproductiva
Negrito	Pitbull	Macho	9	Entero
Vanila	Pitbull	Hembra	9	Castrada
Leo	Sin Raza definida	Macho	13	Entero
Pingo	Labrador	Macho	12	Entero
Danubio	Sin raza definida	Macho	16	Castrado
Groda	Chow Chow	Hembra	11	Castrada
Nala	Sin Raza definida	Hembra	10	Castrada
Manya	Sin Raza definida	Hembra	11	Castrada
Moro	Labrador	Macho	10	Castrado
Vieja	Sin Raza definida	Hembra	12	Castrada

Cuadro III. Caninos incluidos en el grupo Firocoxib + Pregabalina

Nombre	Raza	Sexo	Edad (años)	Situación Reproductiva
Dulcinea	Sin Raza definida	Hembra	14	Castrada
Candela	Bóxer	Hembra	5	Castrada
Minnie	Sin Raza definida	Hembra	11	Castrada
Clara	Labrador	Hembra	13	Castrada
Connie	Pointer	Hembra	16	Castrada
Koba	Pitbull	Macho	8	Castrado
Marley	Golden	Macho	11	Entero
Manuel	Setter	Macho	14	Castrado

Los pacientes presentaron edades que oscilaron entre 5 y 16 años, con una media de edad de 11,5 ± 2,8 años siendo el 44,4% machos (n=8) y un 55,6% (n=10) hembras, en su mayoría esterilizados (77,8%) (*Cuadro II y III*).

Se reportó un total de siete caninos cruza o sin raza definida (38,9%) y el resto correspondió a diferentes razas incluyendo al Pitbull Terrier Americano (16,7%), Labrador Retriever (16,7%), Golden Retriever (5,5%), Bóxer (5,5%), Pointer (5,5%), Chow Chow (5,5%) y Setter Irlandés (5,5%).

Los tumores malignos constituyeron el 50% de los casos, de los cuales el 66,7% correspondió al estadio III según el sistema de clasificación TNM. Los tipos histológicos reportados con mayor frecuencia fueron el Carcinoma de células escamosas (16,7%) y el fibrosarcoma oral (16,7%) seguidos del Sarcoma de tejidos blandos (11,1%) y el Melanoma Oral (5,6%) *(Cuadro IV y V).*

En cuanto a los tumores benignos, el reportado con mayor frecuencia fue el Fibroma odontogénico periférico (44,5%) seguido de la hiperplasia focal fibrosa (5,6%) *(Cuadro IV y V*).

Cuadro IV. Características Histológicas y estadificación TNM de los tumores en el grupo control (Firocoxib + Placebo)

Nombre	Tipo Histológico del tumor	Clasificación TNM (sólo en neoplasias malignas)	
Negrito	Fibroma odontogénico periférico + granuloma piógeno		
Vanila	Fibroma odontogénico periférico		
Leo	Fibroma odontogénico periférico		
Pingo	Melanoma oral	T3 N3 M0	Estadio 3
Danubio	Fibroma odontogénico periférico		
Groda	Sarcoma de tejidos Blandos	T3 N1 M0	Estadio 3
Nala	Fibroma odontogénico periférico		
Manya	Fibroma odontogénico periférico		
Moro	Fibroma odontogénico periférico		
Vieja	Fibroma odontogénico periférico		

Cuadro V. Características Histológicas y estadificación TNM de los tumores en el grupo Firocoxib + Pregabalina

Nombre	Tipo Histológico del tumor	Clasificación TNM (sólo neoplasias malignas)	
Dulcinea	Fibrosarcoma oral maxilo palatino (recidivante)	T2b N1 M0	Estadio 2
Candela	Carcinoma de células escamosas oral + Fibromas odontogénicos periféricos múltiples	T1a N0 M0	Estadio 1
Minnie	Fibrosarcoma oral	T3 N0 M0	Estadio 3
Clara	Carcinoma de células escamosas oral	T3 N1 M0	Estadio 3
Connie	Sarcoma Fusocelular Maligno	T3 N1 M0	Estadio 3
Koba	Hiperplasia Focal Fibrosa		
Marley	Fibrosarcoma oral	T2b N0 M0	Estadio 2
Manuel	Carcinoma de células escamosas tonsilar	T3 N1 M0	Estadio 3

8.1. Evaluación del dolor mediante la escala COPS-C/F

El signo clínico identificado con mayor frecuencia por parte de los tutores con el uso de la escala COPS-C/F fue la halitosis (80,9%) y el frote o refregado de la zona del hocico (52,4%) seguidos de menor interés en los juegos que involucran el uso de la boca como morder palitos, pelotas, etc (47,6%), evitar ser tocado en el área de la boca o movimientos de masticación o chupeteo sin comida en la boca (42,86%), sialorrea (38,1%), dificultad para abrir la boca y comer (28,6%), vocalización (23,8%) y en último lugar el rechinar de dientes o crepitación/ chasquido de la mandíbula (14,3%).

El análisis descriptivo global de todas las respuestas de la escala COPS-C/F se presentan en el *Cuadro VI*.

Al comparar de forma global las medianas de respuesta de ambos grupos aplicando la prueba de Rangos de Wilcoxon, no se observaron diferencias significativas entre ellos desde el punto de vista estadístico en ninguno de los controles respecto al día inicial para COPS-C/F Tutor (p=0,11) y COPS-C/F Vet (p=0,2).

Cuadro VI. Medidas de resumen (Media, Mediana y Rango) para los diferentes grupos de tratamiento evaluados por el tutor y el veterinario con la escala COPS-C/F.

Variable	N	Total, N=72	Firocoxib + Placebo, N=40	Firocoxib + Pregabalina, N=32	Valor p
COPS- C/F Tutor	72				0,11
Media (SD)		4.0 (3.5)	3.5 (3.3)	4.8 (3.7)	
Mediana (p25-p75)		3.0 (1.0, 6.2)	2.0 (1.0, 6.0)	4.0 (2.0, 7.0)	
Rango (Mín.: Máx.)		0.0: 12.0	0.0: 11.0	0.0: 12.0	
COPS- C/F Vet	72				0,2
Media (SD)		6.3 (3.1)	5.9 (3.2)	6.8 (2.9)	
Mediana (p25-p75)		6.0 (3.8, 8.0)	5.5 (3.0, 7.0)	7.0 (4.0, 9.0)	
Rango (Mín.: Máx.)		2.0: 13.0	2.0: 13.0	2.0: 12.0	

Cuando se visualiza mediante diagramas de violín o violin plot (*Fig. 14*) la distribución de las medianas de respuestas a lo largo del tiempo (0-21 días), para cada grupo de tratamiento (COPS- C/F Placebo vs COPS-C/F Pregabalina) se observó una disminución en más del 30% de la respuesta al tratamiento reflejadas por el tutor. Los valores de medianas (*Fig. 14*) fueron (D0 y D21) en el grupo Placebo 5,0 y 1,5 respectivamente (A) representando una mejoría clínica del 70% y en el grupo Pregabalina (D0 y D21) 7,0 y 3,0 (B) representando en este caso una mejoría del 57,7%. Estas disminuciones se determinan clínicamente como éxito analgésico.

El 50% de los pacientes (n=5) del grupo Placebo recibieron al menos un rescate analgésico con NOVEMINA® a lo largo del estudio, en comparación con los del grupo pregabalina en el que sólo un paciente lo recibió (12,5%).

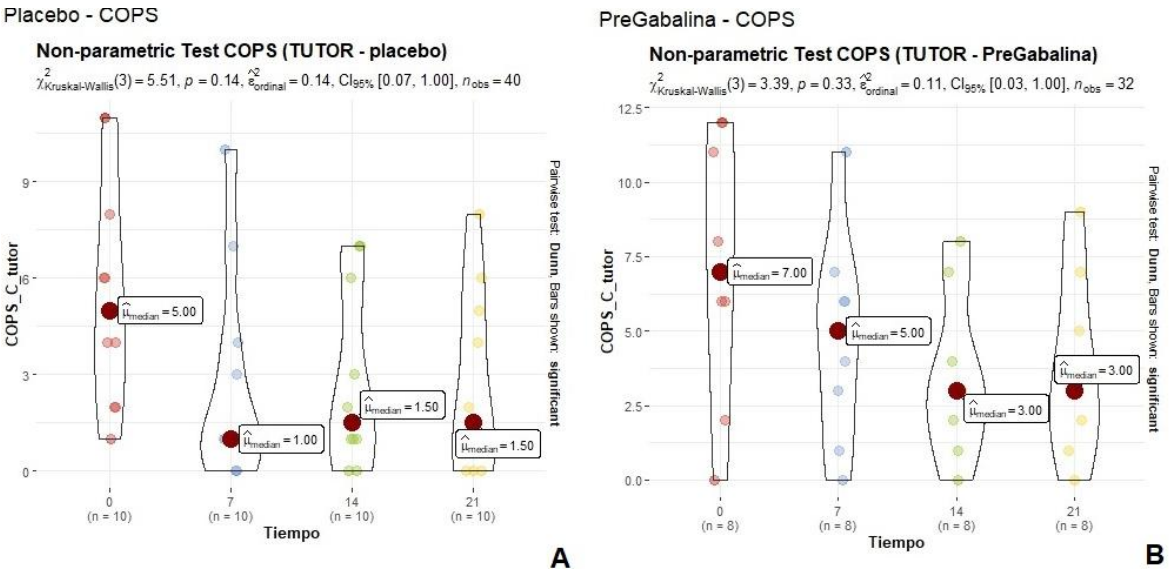

Figura 14. Distribución de las medianas de respuesta COPS -C/F Tutor a lo largo del tiempo.

En cuanto a la determinación de dolor por parte del médico veterinario, la distribución de las medianas de respuestas de la escala COPS-C/F (*Fig. 15*) reflejó una disminución en más del 30% sólo en el grupo Placebo.

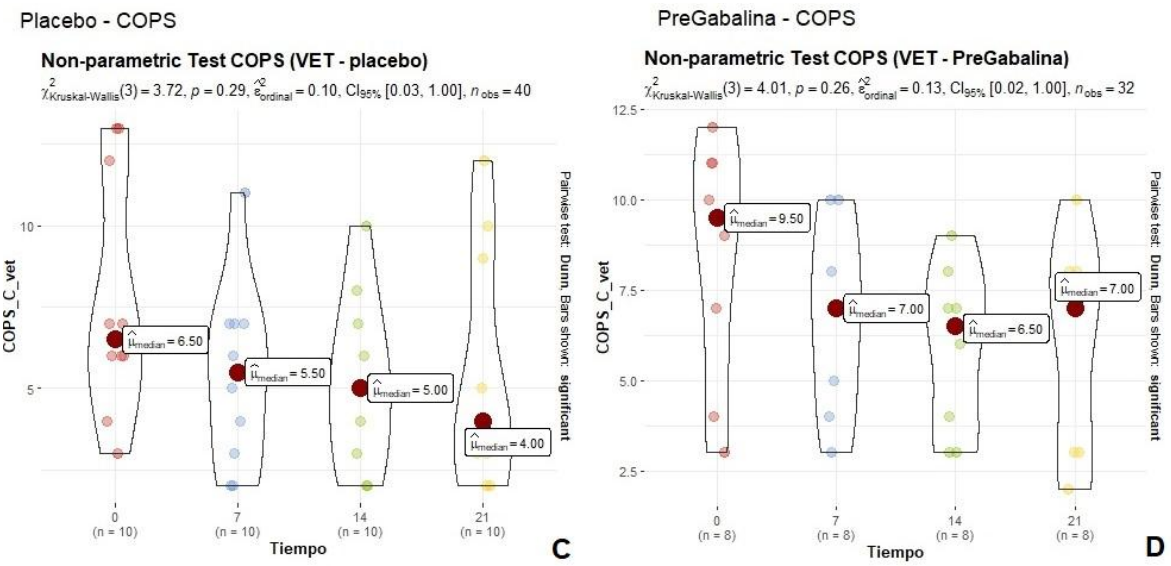

Figura 15. Distribución de las medianas de respuesta COPS -C/F Vet a lo largo del tiempo.

Como se observa en la *Fig. 15*, los valores de medianas de respuestas del veterinario evaluador fueron en grupo Placebo (D0 y D21) 6,5 y 4,0 respectivamente (C) representando una mejoría clínica del 38,5 % mientras que en el grupo Pregabalina (D0 y D21) fueron 9,5 y 7,0 (D) representando en este caso una mejoría del 26,32%. Si bien el grupo pregabalina se acerca a la mejoría del 30%, no la

alcanza, por lo cual no se define como éxito analgésico. Ya el grupo control, recibiendo solamente firocoxib, alcanza el valor de éxito analgésico en el tratamiento.

Al comparar estadísticamente ambos grupos de tratamiento (COPS Placebo vs COPS Pregabalina) mediante la prueba de Kruskall Wallis no se hallaron diferencias significativas entre ambos a lo largo del tiempo para COPS- Placebo Tutor (p=0,14), COPS-Pregabalina Tutor (p=0,11) y COPS-Placebo Vet (p=0,29), COPS-Pregabalina Vet (p=0,26).

Al no existir variabilidad de respuestas a lo largo del tiempo se compararon ambos grupos COPS C/F Tutor vs COPS C/F Vet de forma global y para cada tiempo parcial (día 0, 7, 14 y 21) empleándose el odds ratio (OR) a modo de determinar si la probabilidad de administrar Pregabalina modificaba positiva o negativamente la respuesta analgésica en comparación con el Placebo (*Cuadro VII*). La repuesta analgésica según la apreciación del tutor presentó un OR de 1,14 con IC95% 0,92 a 1,42 (p=0,2) con respecto al grupo Placebo, mientras que la misma según la apreciación del veterinario el OR fue de 0,98 con IC95% 0,76 a 1,24 (p=0,9), por lo que no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de respuesta para las escalas COPS-C/F debido a que el IC incluye al 1 o p > 0,05.

Cuadro VII. Medidas de OR para los diferentes grupos de respuesta (COPS C/F Tutor y Vet) con sus respectivos Intervalos de confianza y valores de p calculadas para el día 0, 7, 14 y 21 de tratamiento.

COPS Placebo VS COPS Pregabalina – Día 0

Variable	OR	95% IC	Valor p
COPS C/F Tutor	1,18	0.81,1.84	0,4
COPS C/F Vet	0,92	0.55,1.43	0,7

COPS Placebo VS COPS Pregabalina – Día 7

Variable	OR	95% IC	Valor p
COPS C/F Tutor	1.18	0.68, 2.16	0.6
COPS C/F Vet	1.02	0.49, 2.12	>0.9

COPS Placebo VS COPS Pregabalina – Día 14

Variable	OR	95% IC	Valor p
COPS C/F Tutor	1.05	0.67, 1.67	0.8
COPS C/F Vet	1.09	0.64, 1.88	0.7

COPS placebo VS COPS Pregabalina – Día 21

Variable	OR	95% IC	Valor p
COPS C/F Tutor	1.18	0.74, 1.97	0.5
COPS C/F Vet	0.96	0.60, 1.47	0.8

OR = Odds Ratio, IC: Intervalo de Confianza

Como se observa en el Cuadro VII, tampoco se encontraron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos de respuesta y el tratamiento aplicado (Placebo o Pregabalina) para cada tiempo parcial ya que el IC incluye al 1 o p > 0,05.

8.2. Evaluación del dolor mediante la escala CORQ

La distribución de las medianas de Score global CORQ para ambos grupos de tratamiento (Placebo y Pregabalina) se presentan a continuación (*Fig. 16*).

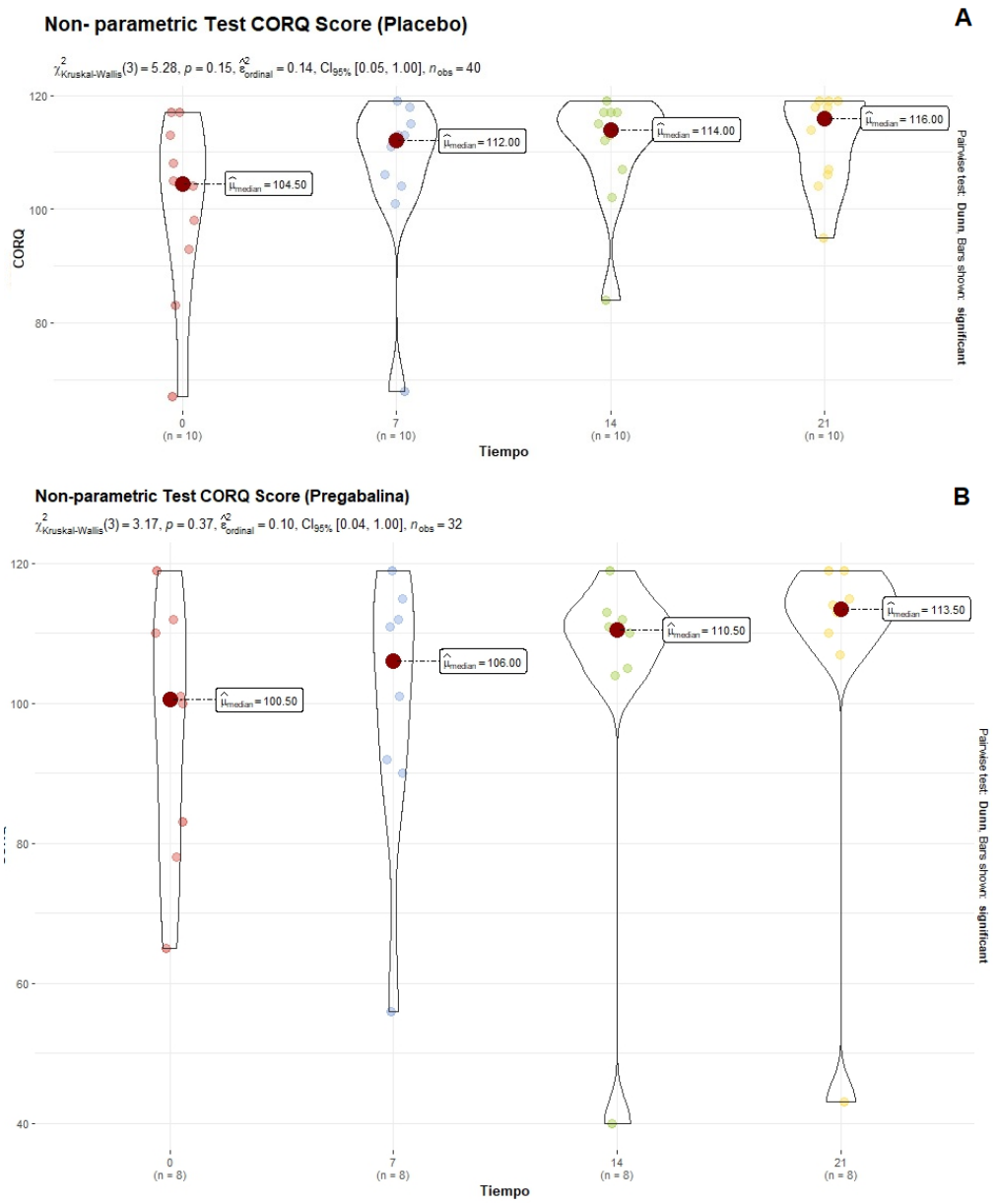

Figura 16. Distribución de medianas de Score global de escala CORQ a lo largo del tiempo.

Los valores de medianas de Score global CORQ (*Fig. 16*) en el grupo placebo (D0 y D21) fueron 104,5 y 116 respectivamente (A) representando una mejora en la calidad de vida de los pacientes de 11,5 puntos (9,6%) en comparación con el grupo pregabalina (B) cuya mejoría fue de 13 puntos (10,9 %), Mn $_{\text{pregabalina}}$ D0= 100,5; D21= 113,5.

Al comparar estadísticamente ambos grupos de tratamiento (CORQ Placebo vs CORQ Pregabalina) mediante la prueba de Kruskall Wallis no se hallaron diferencias significativas entre ambos a lo largo del tiempo para CORQ- Placebo (p=0,15) y CORQ-Pregabalina (p=0,37).

Se analizaron también por separado las diferentes distribuciones de los score de respuesta (*Figs. 17 a la 20*) para cada dominio de la escala (VITALIDAD, COMPAÑERISMO, DOLOR Y MOVILIDAD) en ambos grupos de tratamiento (Placebo y Pregabalina), reportándose mayores scores de mejoría en 3 de 4 dominios en el grupo que recibió pregabalina.

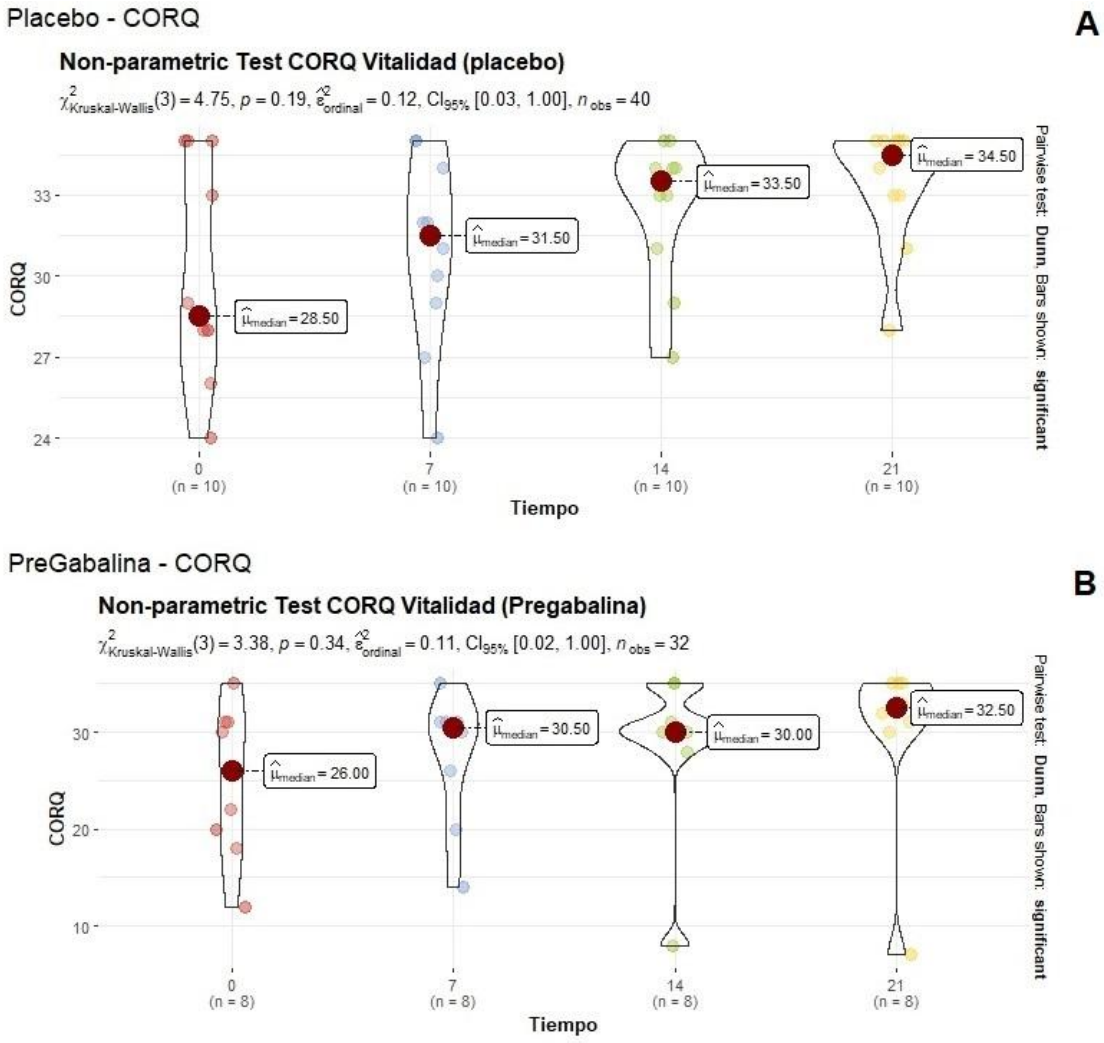

Figura 17. Distribución de medianas de Score CORQ, dominio VITALIDAD a lo largo del tiempo.

En cuanto a las puntuaciones de mediana CORQ del dominio VITALIDAD (*Fig. 17*) se informaron mejoras de 6 puntos (17,14%) en el grupo placebo (A) Mn $_{placebo}$ D0: 28,5; D21: 34,5 y 6,5 puntos (18,6%) en el grupo donde se administró pregabalina (B) Mn $_{pregabalina}$ D0: 26; D21: 32,5.

No se hallaron diferencias estadísticas significativas en la prueba de Kruskall Wallis a lo largo del tiempo para este dominio de respuestas (*Fig. 17*) en ambos grupos de tratamiento, grupo placebo (p=0,19) y grupo Pregabalina (p=0,34).

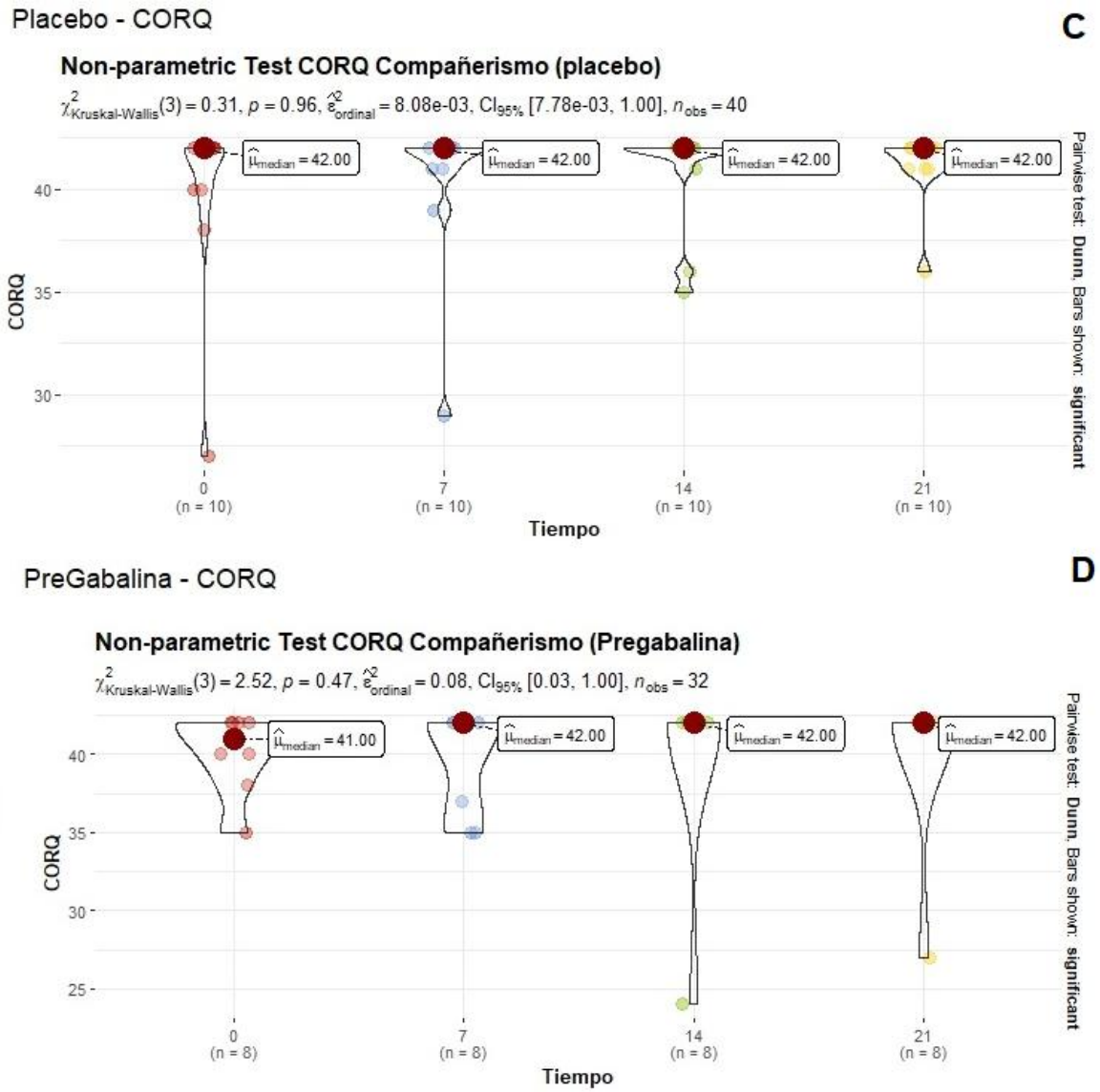

Figura 18. Distribución de medianas de Score CORQ, dominio COMPAÑERISMO a lo largo del tiempo.

No se reportaron cambios a lo largo del tiempo en las diferentes puntuaciones de mediana CORQ del dominio COMPAÑERISMO en el grupo Placebo (C). Mientras que en el grupo Pregabalina (D) la mejoría reportada fue mínima (2,4%). Mn $_{placebo}$ D0: 42; D21: 42 vs Mn $_{pregabalina}$ D0: 41; D21: 42 (*Fig. 18*).

No existieron diferencias estadísticas significativas en la prueba de Kruskall Wallis a lo largo del tiempo para este dominio (*Fig. 18*) en ambos grupos de tratamiento grupo placebo (p=0,96) y grupo Pregabalina (p=0,47).

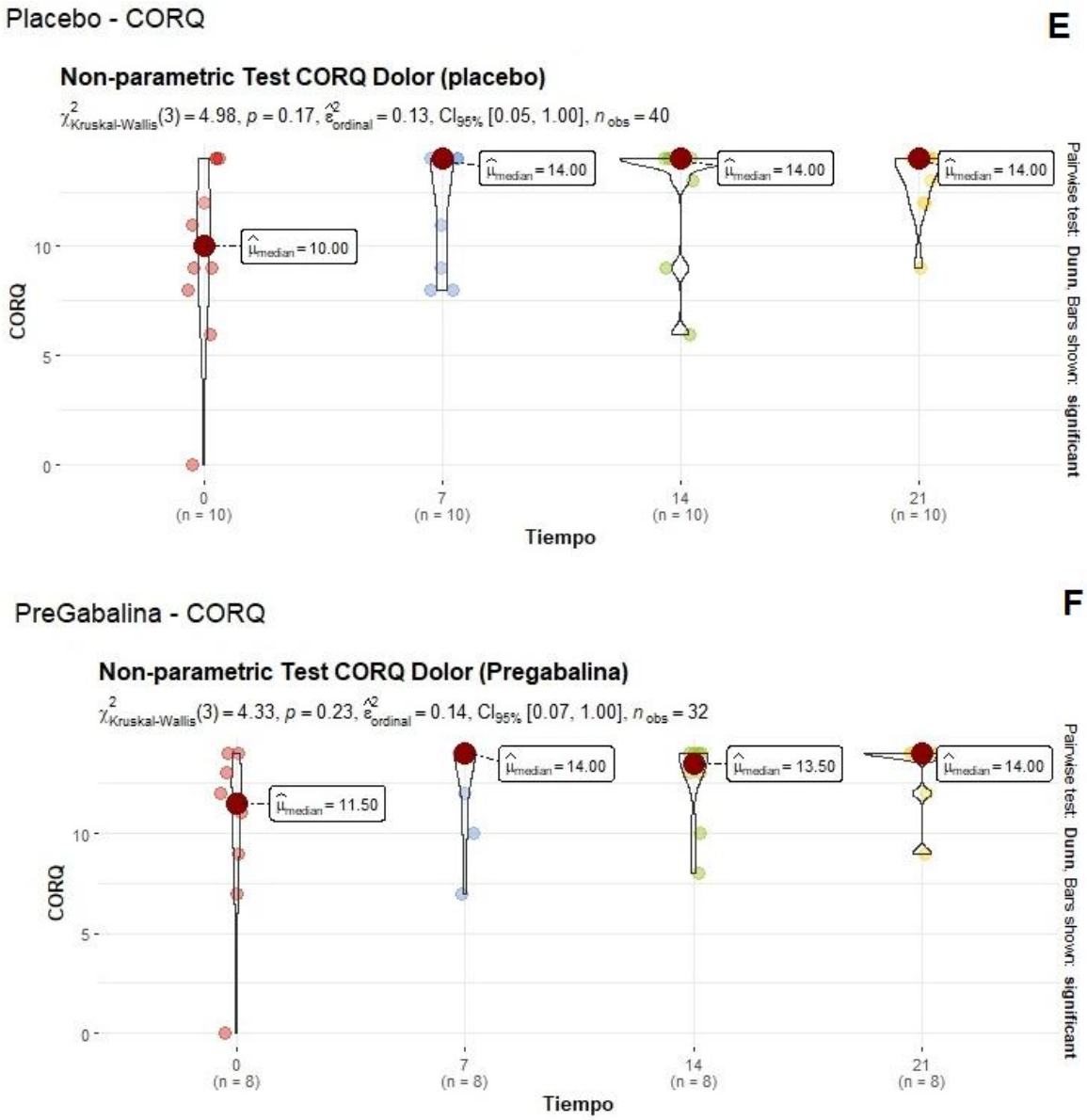

Figura 19. Distribución de medianas de Score CORQ, dominio DOLOR a lo largo del tiempo.

Continuando con las puntuaciones de mediana CORQ del dominio DOLOR (*Fig. 19*) se reportaron mejoras de 4 puntos (28,6 %) en el grupo placebo (E) $Mn_{placebo}$ D0: 10; D21: 14 y 2,5 (17,9 %) en el grupo de pregabalina (F) $Mn_{pregabalina}$ D0: 11,5; D21: 14.

Ambos grupos alcanzaron la máxima puntuación para este dominio. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticas significativas en la prueba de Kruskall Wallis a lo largo del tiempo (*Fig. 19*) en ambos grupos de tratamiento para grupo placebo (p=0,17) y grupo Pregabalina (p=0,23).

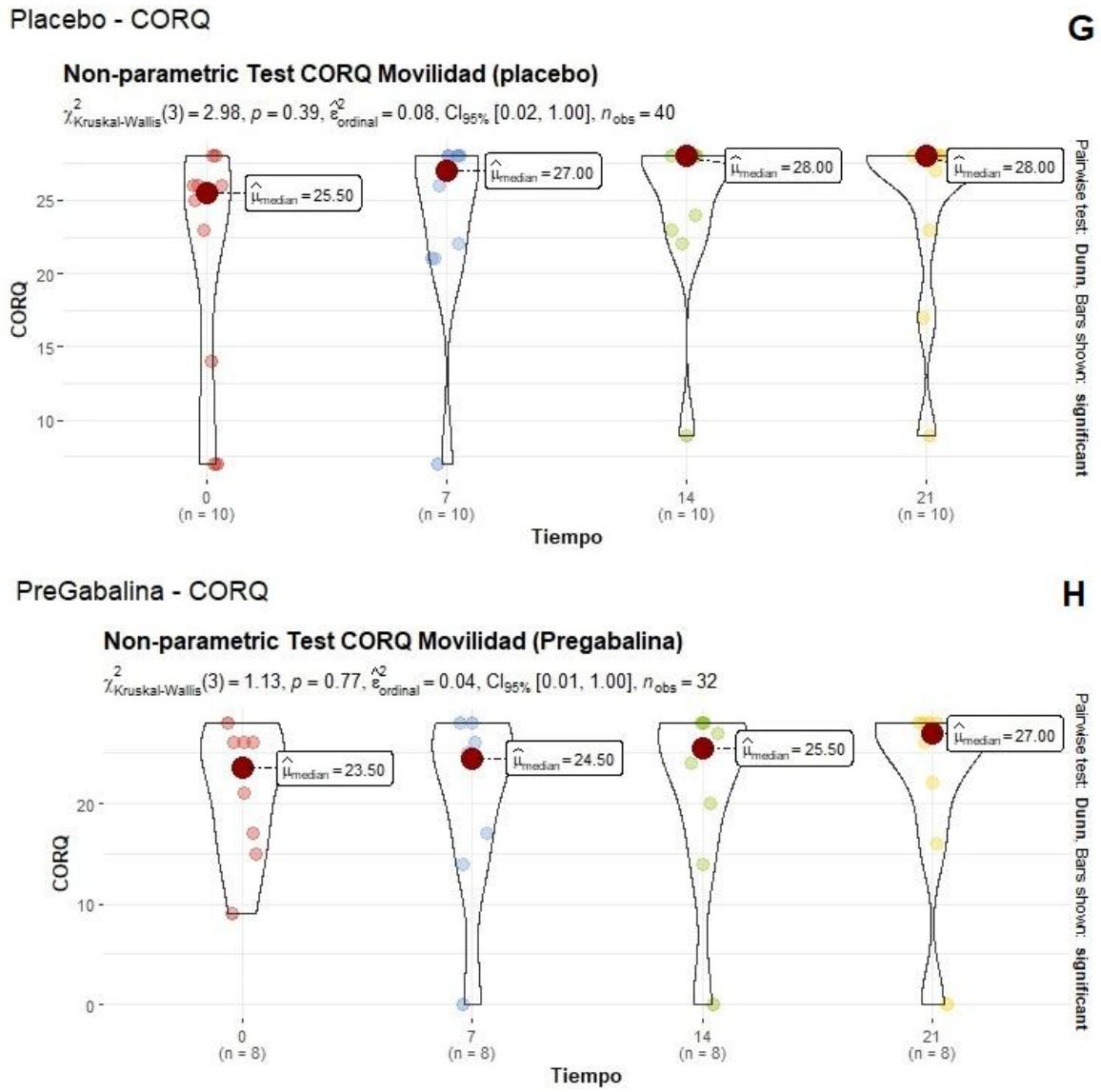

Figura 20. **Distribución de medianas de Score CORQ, dominio MOVILIDAD a lo largo del tiempo.**

Finalizando con las puntuaciones de mediana CORQ del dominio MOVILIDAD (*Fig. 20*) se reportaron mejoras de 2,5 puntos (8,9 %) en el grupo placebo (E) Mn $_{placebo}$ D0: 10; D21: 14 y 3,5 (12,5 %) en el grupo de pregabalina (F) Mn $_{pregabalina}$ D0: 11,5; D21: 14.

No obstante, no se reportaron diferencias estadísticas significativas en la prueba de Kruskall Wallis a lo largo del tiempo (*Fig. 20*) en ambos grupos de tratamiento para grupo placebo (p=0,39) y grupo Pregabalina (p=0,77).

Al igual que se realizó con la escala anterior COPS C/F, al no existir variabilidad de respuestas a lo largo del tiempo se calculó el odds ratio (OR) para el score CORQ global y para cada dominio de puntuación (VITALIDAD, COMPAÑERISMO, DOLOR y MOVILIDAD) en ambos grupos de tratamiento CORQ Placebo y CORQ Pregabalina (*Cuadro VIII*) para cada tiempo parcial evaluado (0,7,14,21).

No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre las puntuaciones de calidad de vida globales de la escala CORQ y ambos grupos de tratamiento (placebo y pregabalina) para todos los tiempos parciales evaluados (día 0,7,14 y 21) ya que los IC incluyen al 1 o p > 0,05 (*Cuadro VIII*).

Cuadro VIII. Medidas de OR para el Score CORQ global con sus respectivos intervalos de confianza y valores de p calculados para el día 0,7,14 y 21 de tratamiento.

CORQ Placebo vs Pregabalina – Día 0			
Variable	OR	95% IC	Valor - p
Score	0.98	0.92, 1.04	0.6
CORQ Placebo vs Pregabalina – Día 7			
Variable	OR	95% IC	Valor - p
Score	0.97	0.91, 1.03	0.4
CORQ Placebo vs Pregabalina – Día 14			
Variable	OR	95% IC	Valor - p
Score	0.97	0.88, 1.03	0.4
CORQ Placebo vs Pregabalina – Día 21			
Variable	OR	95% IC	Valor - p
Score	0.97	0.88, 1.03	0.4

OR = Odds Ratio, IC: Intervalo de Confianza

Como se aprecia a continuación en el *cuadro IX*, dado que los IC incluyen al 1 o los valores de p son mayores a 0,05 no se hallaron tampoco diferencias estadísticas significativas entre las puntuaciones de calidad de vida en cada dominio de la escala CORQ (Vitalidad, Compañerismo, Dolor, Movilidad) y ambos grupos de tratamiento (placebo y pregabalina) para los diferentes tiempos parciales evaluados (día 0,7,14 y 21).

Cuadro IX. Medidas de OR para cada Dominio de la escala CORQ con sus respectivos intervalos de confianza y valores de p calculados para el día 0,7,14 y 21 de tratamiento.

CORQ Placebo vs Pregabalina – Día 0

Variable	OR	95% IC	Valor - p
Vitalidad	0.78	0.52, 0.98	0.092
Compañerismo	0.95	0.54, 1.97	0.9
Dolor	1.18	0.82, 1.86	0.4
Movilidad	1.06	0.86, 1.42	0.6

CORQ Placebo vs Pregabalina – Día 7

Variable	OR	95% IC	Valor - p
Vitalidad	0.58	0.29, 0.91	0.056
Compañerismo	1.13	0.54, 2.46	0.7
Dolor	3.48	1.14, 30.9	0.13
Movilidad	0.85	0.55, 1.10	0.3

CORQ Placebo vs Pregabalina – Día 14

Variable	OR	95% IC	Valor - p
Vitalidad	0.77	0.51, 1.04	0.14
Compañerismo	1.32	0.74, 2.70	0.4
Dolor	1.22	0.68, 2.55	0.5
Movilidad	0.90	0.68, 1.15	0.4

CORQ Placebo vs Pregabalina – Día 21

Variable	OR	95% IC	Valor - p
Vitalidad	0.34	0.03, 0.82	0.15
Compañerismo	3.87	0.93, 211	0.3
Dolor	4.18	1.15, 68.6	0.11
Movilidad	0.96	0.75, 1.25	0.7

OR = Odds Ratio, IC: Intervalo de Confianza

8.3. Evaluación de la calidad de vida mediante la escala analógica visual (VAS en cm)

Se presentan en las siguientes *Figs. 21 y 22* las distribuciones de las medianas de Escala VAS de calidad de vida en cm a lo largo del tiempo para ambos grupos de tratamiento (Placebo y Pregabalina).

En cuanto a las puntuaciones de mediana VAS largo (cm) se informaron mejoras de 1,41 cm (14,1%) en el grupo placebo; Mn $_{placebo}$ D0: 6,68; D21: 8,09 (*Fig. 21*).

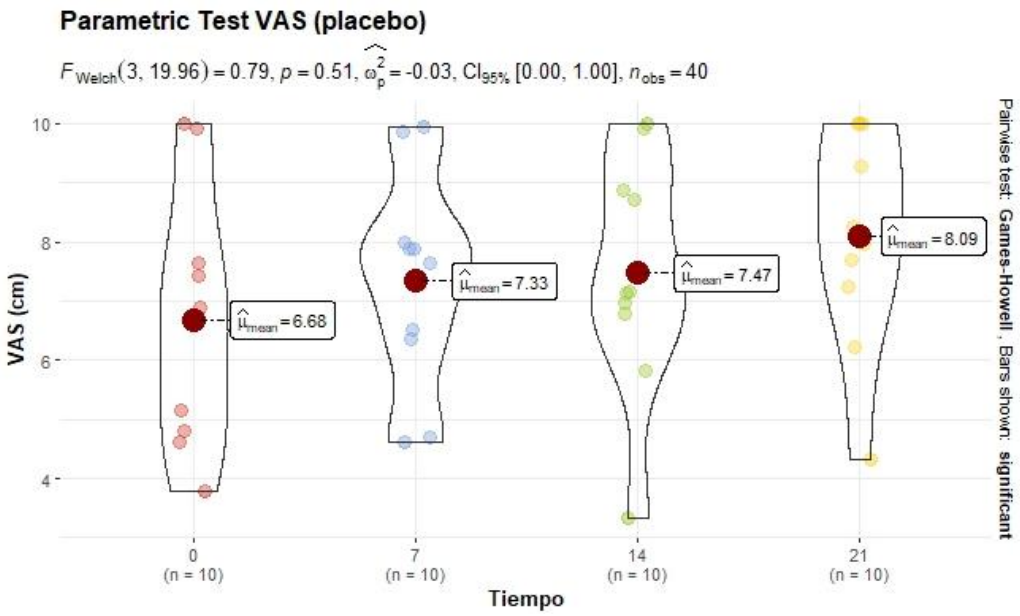

Figura 21. Distribución de medianas de Escala VAS calidad de vida (largo en cm) desde el día 0 al 21 en el grupo Placebo.

Mientras que en el grupo pregabalina la mejora en calidad de vida reportada por la escala VAS fue de 0,97 cm (9,7%); Mn $_{pregabalina}$ D0: 7,55; D21: 8,52 (*Fig. 22*).

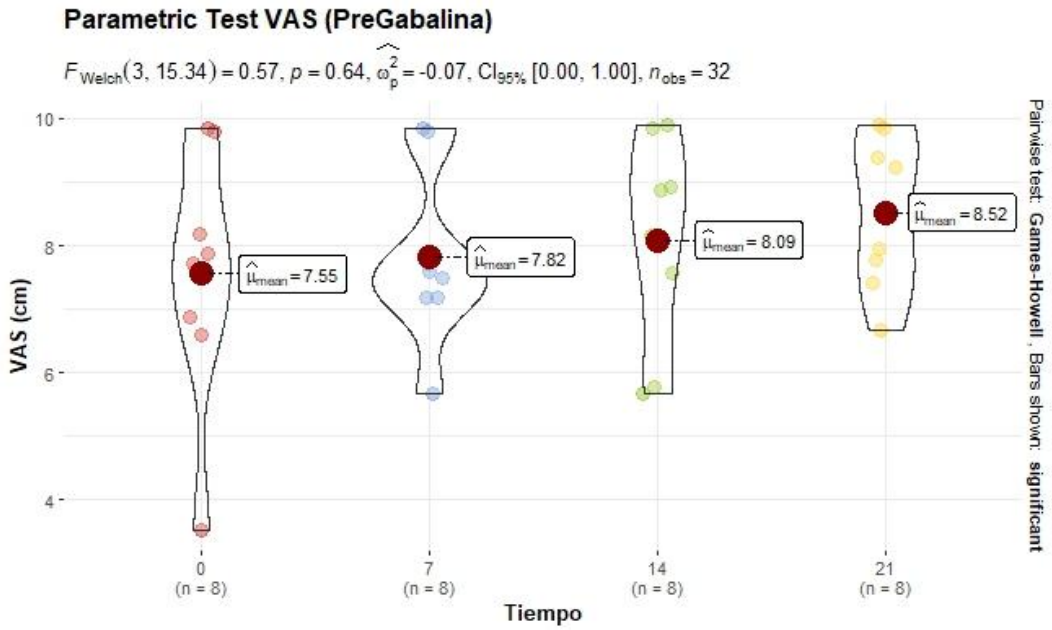

Figura 22. Distribución de medianas de Escala VAS calidad de vida (largo en cm) desde el día 0 al 21 en el grupo Pregabalina.

Sin embargo, no se reportaron diferencias estadísticas significativas en la prueba de Kruskall Wallis a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento para grupo placebo (p=0,51) y grupo Pregabalina (p=0,64).

De la misma forma que con las escalas anteriores en las que no se evidenció variabilidad en las respuestas a lo largo del tiempo se calculó el odds ratio (OR) para la escala VAS (Largo en cm) en ambos grupos de tratamiento VAS Placebo y VAS Pregabalina (*Cuadro X*) de forma global y para cada tiempo parcial evaluado (0,7,14,21).

Cuadro X. Medidas de OR para escala VAS (largo cm) global y para cada tiempo parcial (0,7,14,21) con sus respectivos intervalos de confianza y valores de p.

VAS Placebo vs Pregabalina – GLOBAL

Variable	OR	95% IC	Valor – p
VAS largo - cm	0.80	0.32, 1.35	0.5

VAS Placebo vs Pregabalina – Día 0

Variable	OR	95% IC	Valor - p
VAS largo - cm	0.41	0.03, 1.61	0.5

VAS Placebo vs Pregabalina – Día 7

Variable	OR	95% IC	Valor – p
VAS largo - cm	7.88	0.22, 587	0.3

VAS Placebo vs Pregabalina – Día 14

Variable	OR	95% IC	Valor - p
VAS largo – cm	1.39	0.11, 59.6	0.8

VAS Placebo vs Pregabalina – Día 21

Variable	OR	95% IC	Valor - p
VAS largo – cm	0.84	0.12, 2.07	0.8

OR = Odds Ratio, IC: Intervalo de Confianza

No se hallaron diferencias estadísticas significativas entre las puntuaciones de calidad de vida globales de la escala VAS (cm) y ambos grupos de tratamiento (placebo y pregabalina) y para cada tiempo parcial evaluado (día 0,7,14 y 21) ya que los IC incluyen al 1 o p > 0,05 (*Cuadro X*).

8.4. Paraclínica sanguínea

En los siguientes *cuadros XI al XIII* se presentan los resultados de la paraclínica sanguínea de los pacientes obtenidos al día 0 y 21 del tratamiento con placebo o pregabalina.

Las variaciones en los valores de los parámetros bioquímicos y del hemograma evaluados fueron mínimos con tendencia a mantenerse estables a lo largo del tiempo, sin presentarse modificaciones fuera del rango normal que fuese significativo en ambos grupos de tratamiento.

La alteración de la línea roja (*Cuadro XI*) observada con mayor frecuencia fue la anemia microcítica hipocrómica en el 33,3 % de los pacientes (n=6). Con una media de hematocrito de 29,2% (día 0) y 26,5% (día 21) y valores de hemoglobina de 10,2 g/l (día 0) y 9,2 g/l (día 21) reportadas en estos pacientes.

Cuadro XI. Parámetros del Hemograma (Línea roja) al día 0 y 21 para ambos grupos de tratamiento (Placebo vs Pregabalina).

	Placebo + Firocoxib		Pregabalina + Firocoxib		
Parámetros	**Dia 0**	**Dia 21**	**Dia 0**	**Dia 21**	**Parámetros de Referencia**
Hemograma					
Línea roja					
Eritrocitos (mill /µL)	6.3 ± 0.9	5.9 ± 1.0	5.7 ± 1.2	5.6 ± 1.5	**5.5 - 8.5 mill /µL**
Hemoglobina (g/dl)	14.5 ± 3.2	13.6 ± 3.4	13.3 ± 2.7	12.9 ± 3.9	**12 - 18 g/dl**
Hematocrito %	40.3 ± 7.4	37.3 ± 8.0	37.0 ± 8.1	35.8 ± 10.5	**37 - 55 %**
HCM (pg)	22.7 ± 3.4	22.4 ± 3.1	23.5 ± 1.1	22.9 ± 1.3	**19.5 - 24.5 pg**
VCM (fl)	64.0 ± 6.8	62.5 ± 5.6	65.4 ± 3.8	64.1 ± 3.6	**60 - 77 fl**
CHCM (g/dl)	35.8 ± 2.6	36.13 ± 3.0	36.0 ± 1.4	35.9 ± 1.3	**33 – 36 g/dl**
Plaquetas /µl	265540.0 ± 185902.6	233290.0 ± 159922.4	285962.5 ± 211356.3	251600.0 ± 228805.4	**200000- 900000/µl**

En cuanto a las alteraciones de la línea blanca (*Cuadro XII*), se reportó linfopenia en el 16,7 % de los pacientes (n=3) con una media de linfocitos de 876,3/mm^3 (día 0) y 1368,3/mm^3 (día 21).

Se detectó un aumento en el nivel de eosinófilos en el 22,2% de los pacientes (n=4) a lo largo del tiempo con medias de 713,7/mm^3 (día 0) y 1246,5/mm^3 (día 21).

Cuadro XII. Parámetros del Hemograma (Línea blanca) al día 0 y 21 para ambos grupos de tratamiento (Placebo vs Pregabalina).

	Placebo + Firocoxib		Pregabalina + Firocoxib		
Parámetros	**Dia 0**	**Dia 21**	**Dia 0**	**Dia 21**	**Parámetros de Referencia**
Hemograma					
Línea blanca					
Leucocitos /mm3	7816.7 ± 2414.5	10025 ± 4004.3	10441.3 ± 4229.7	9165.0 ± 3075.3	**6000 - 17000 /mm3**
Neutrófilos /mm3	5044 ± 1503.4	6737.9 ± 2861.3	7882.0 ± 3441.5	6540.5 ± 2440.5	**3000 - 11400 /mm3**
Linfocitos /mm3	1486.9 ± 646.7	1944.9 ± 993.5	1461.9 ± 557.5	1810.4 ± 1250.5	**1000 - 4800 /mm3**
Monocitos /µl	629.8 ± 546.3	404.2 ± 160.9	678.5 ± 6178	422.5 ± 308.4.	**150 - 1350 /µl**
Eosinófilos /µl	512.3 ± 417.8	795.4 ± 461.1	295.8 ± 207.8	328.3 ± 277.4	**100- 750 / µl**
Neutrófilos %	65.8 ± 10.3	66.6 ± 8.9	74.8 ± 5.5	70.7 ± 7.9	**60 - 77 %**
Linfocitos %	19.2 ± 5.9	19.4 ± 5.6	15.4 ± 6.4	19.5 ± 8.7	**12 - 30 %**
Monocitos %	7.3 ± 4.9	4.6 ± 2.2	6.3 ± 3.2	4.6 ± 3.3	**3 - 10 %**
Eosinófilos %	6.3 ± 4.8	8.4 ± 4.4	2.7 ± 1.2	4.1 ± 3.6	**2 - 10 %**

Con respecto a las alteraciones reportadas en la bioquímica sanguínea (*Cuadro XIII*), se informaron valores incrementados de fosfatasa alcalina sérica (FAS) en el 72,2% (n=13) de los pacientes con medias de 363,3 UI/l (día 0) y 304,3 UI/l (día 21).

No se detectaron variaciones significativas a nivel de las otras enzimas hepáticas (AST y ALT) excepto en un paciente canino con valores de ALT de 209 UI/l (dia 0) y 300 UI/l (día 21) sin signos de enfermedad hepática.

Se observaron aumentos en los niveles de urea en el 22,2 % (n =4) de los pacientes, en su mayoría (n=3) pertenecientes al grupo pregabalina con medias de 54,3 mg/dl (día 0) y mg/dl 104,8 (día 21).

Sin embargo, no se reportaron cambios en los niveles de creatinina en el grupo de pacientes que recibió pregabalina con respecto al grupo placebo, en el cual si se presentó un único paciente (5,6%) con valores aumentados de dicho parámetro a lo largo del tiempo (1,8 mg/dl en el día 0 vs 2,9 mg/dl en el día 21).

Cuadro XIII. Bioquímica sanguínea al día 0 y 21 para ambos grupos de tratamiento (Placebo vs Pregabalina).

	Placebo + Firocoxib		Pregabalina + Firocoxib		
Parámetros	**Dia 0**	**Dia 21**	**Dia 0**	**Dia 21**	**Parámetros de Referencia**
Funcional Renal					
Urea (mg/dl)	39.7 ± 26.4	53.8 ± 50.9	31.03 ± 8.3	46.4 ± 22.9	**21.42 - 64.28 mg/dl**
Creatinina (mg/dl)	1.1 ± 0.3	1.3 ± 0.6	0.8 ± 0.2	0.9 ± 0.3	**1.0 - 2.0 mg/dl**
Funcional Hepático					
Albumina (g/dl)	3.3 ± 0.3	3.1 ± 0.3	3.2 ± 0.3	2.9 ± 0.4	**3.1 - 4.2 g/dl**
Globulinas (g/dl)	3.2 ± 0.4	3.4 ± 0.7	6.6 ± 0.7	6.1 ± 0.7	**2.1- 4.4 g/dl**
Proteínas totales (g/dl)	6.4 ± 0.6	6.5 ± 0.6	3.4 ± 0.6	3.2 ± 0.5	**5.4 - 7.6 g/dl**
GOT/AST (UI/l)	36.1 ± 15.3	31.1 ± 10.2	28.0 ± 6.7	35.5 ± 12.5	**14 - 51 UI/l**
GPT/ALT (UI/l)	68.3 ± 72.1	73.4 ± 82.5	63.8 ± 34.07	61.6 ± 25.7	**20 - 98 UI/l**
FAS (UI/l)	189.5 ± 131.3	165.8 ± 104.9	442.3 ± 298.7	319.3 ± 220.2	**17 - 111 UI/l**
Colesterol (mg/dl)	211.9 ± 80.3	208.1 ± 58.9	197.9 ± 48.5	204.6 ± 57.5	**150 - 275 mg/dl**
Bilirrubina total (mg/dl)	0.06 ± 0.05	0.1 ± 0.09	0.08 ± 0.07	0.1 ± 0.07	**0.0 - 0.5 mg/dl**

9. DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia analgésica del Firocoxib, administrado sólo o en combinación con Pregabalina, en el tratamiento paliativo del dolor oncológico derivado de tumores orales en perros.

El alivio del dolor y sufrimiento ocasionado por el cáncer es un deber moral y ético de todo médico veterinario (Monteiro *et al*., 2023). A pesar del desarrollo e investigación de nuevas herramientas de diagnóstico, detección y tratamiento del dolor oncológico en pequeños animales aún existe un gran vacío entre su aparición y manejo exitoso (Monteiro *et al*., 2023).

Regularmente, se administran antibióticos sin documentar la presencia de una infección bacteriana, sin embargo, se suspende la administración de analgésicos porque no se tiene certeza de que el animal este experimentando dolor (Downing, 2011). Si bien la incidencia de las neoplasias orales en perros es baja (70,4 casos en 100.000), estas son reconocidas y diagnosticadas tardíamente cuando el paciente ya presenta un estado de dolor crónico considerable de moderado a intenso y otras comorbilidades asociadas como la osteoartrosis, la obesidad, la insuficiencia renal y/o hepática (Lascelles, 2013; Mason, 2016; Cray *et al*., 2020).

Tal y como lo describe la bibliografía, los pacientes incluidos resultaron ser caninos de talla mediana a grande (20 ± 8 kg en promedio), mayores de 8 años (etapa senior), con un % de pérdida de calidad de vida al inicio del estudio reportada por sus tutores mayor al 30%. Esta pérdida no sólo fue debida a su enfermedad oncológica sino también, a la presencia de otras patologías concomitantes informadas por sus tutores y causantes de dolor crónico como enfermedad degenerativa del disco intervertebral, inestabilidad lumbosacra, displasia coxofemoral y enfermedad del ligamento cruzado craneal bilateral.

Al igual que los estudios epidemiológicos más recientes de Cray *et al*. (2020) y Satthathum *et al*. (2023), no se evidenció una predisposición racial marcada, sino que la mayoría de los pacientes afectados correspondieron en casi un 40% a razas cruza o sin definir. Esto pudo deberse a que los estudios que han reportado cierta predisposición racial son estudios antiguos, no multicéntricos y responden a la frecuencia propia del lugar analizado (Dorn & Priester, 1976; Todoroff & Brodey, 1979; Vos & Van der Gaag, 1987). Además, de que el número de pacientes sin raza ha aumentado exponencialmente en la última década en nuestro país, donde se registraron un total de 1.444.540 caninos en el último censo nacional. Dentro de las razas identificadas en este estudio, los resultados coinciden con la predisposición informada previamente en el Bóxer, Golden Retriever, Gordon Setter y Pointer, sin embargo, se necesitan estudios adicionales que no sean del tipo retrospectivo como los existentes para determinar si las mismas pueden tener un mayor riesgo de padecer este tipo de neoplasia.

Se obtuvo la misma proporción de tumores malignos que de benignos en contraposición a los reportes recientes de Bonfanti *et al*. (2015), donde se informó un 74,6% de neoplasias orales malignas y un 14,9 % benignas. Dentro de las neoplasias malignas se ha reportado al melanoma como la más frecuente con una prevalencia de 30-40% (Todoroff & Brodey, 1979; Smith *et al*., 2002; Bergman, 2007) mientras que en este estudio sólo se reportó un único caso de este (5,6%). Estos resultados se relacionan con el hecho de que los pacientes informados en la bibliografía con mayor porcentaje de neoplasias malignas y en particular de melanomas, corresponden a razas pequeñas como el Poodle, Dachshund y el Cocker (Cohen *et al*., 1964; Todoroff & Brodey, 1979), razas que no participaron en este estudio.

Es posible que los tumores orales benignos sean más prevalentes de lo que se sospecha dado que ha aumentado la prevalencia de enfermedad periodontal en nuestros pacientes caninos. La ausencia de profilaxis dental efectiva con la consecuente acumulación de placa en la superficie dental predispone a la irritación crónica de la encía (Fiani *et al*., 2011; Soukup & Lewis, 2019) y al desarrollo de hiperplasia gingival fibrosa, granulomas piógenos y/o diferentes tipos de neoplasias odontogénicas benignas como el Fibroma odontogénico periférico (Épulis fibromatoso). En este estudio todos los pacientes eran mayores a 5 años y con diferentes grados de enfermedad periodontal en concordancia con los reportes de

Wallis & Holcombe, (2020) donde se reporta una prevalencia del 44 al 100% para esta enfermedad. Este resultado está estrechamente relacionado con el signo clínico que identificaron los tutores en casi un 81% que fue la halitosis.

No se observaron casos de Ameloblastoma acantomatoso canino a pesar de que el Golden Retriever y las cruzas de tamaño mediano incluidas en el ensayo fueron reportadas por Goldschmidt *et al*. (2017), como susceptibles de padecerlo. Esto pudo deberse dado su baja prevalencia en la población canina (menor al 19 %) y el número pequeño de caninos incluidos en la muestra evaluada.

De forma similar a los resultados de Cray *et al*. (2020), se reportó igual proporción de neoplasias orales en hembras que en machos en contraposición a los de Cohen *et al*. (1964), donde se informó una mayor predisposición en los machos. Esta diferencia podría explicarse debido a que este incremento en el riesgo está condicionado al tipo histológico de las neoplasias padecidas (melanomas o carcinomas de células escamosas tonsilares) y en este estudio se describieron sólo dos casos de los mismos que coincidentemente resultaron ser machos.

A pesar de que el 66,7% de las neoplasias malignas correspondió a un estadio TNM-III, en similitud con lo expuesto por Verhaert (2010), los tutores no consultaron en primera instancia debido al grado de dolor de sus mascotas. Dado que continuaban comiendo con “normalidad” y ante la escasa o nula presencia de vocalizaciones consultaron cuando la tumoración comenzó a deformar la cara y la necrosis/ infección asociada generó mal olor en la boca.

Las medidas de resultado (medianas de respuestas para las diferentes escalas aplicadas a lo largo del tiempo COPS-C/F, CORQ y VAS calidad de vida) no cambiaron estadísticamente con la adición de pregabalina. La hipótesis era que la combinación de un AINE como el Firocoxib administrado en conjunto con un fármaco neuromodulador como la Pregabalina pudiera ofrecer un alivio superior que con el uso exclusivo de Firocoxib, al actuar sobre mecanismos fisiopatológicos distintos del dolor. El fundamento del protocolo propuesto intentó paliar los mecanismos centrales del dolor mediante analgésicos de acción central como la pregabalina, utilizada como primera línea de tratamiento en el dolor neuropático en humanos (Mishra *et al*., 2012; Moore, 2016) y periférica como el firocoxib (Ito *et al*., 2001). Contrario a lo esperado, los resultados obtenidos no son consistentes con estudios similares donde se ha observado que la analgesia multimodal mejora significativamente la calidad de vida y reduce los signos clínicos del dolor en pacientes oncológicos, principalmente en fases terminales o con tumores localmente invasivos (Bakir *et al*., 2023). Esto pudo deberse a diferentes factores. En primer lugar, la gran limitación del presente trabajo es su tamaño muestral. El “n” empleado (n= 18) es pequeño para considerarse representativo de la población. No se pudo realizar el cálculo estimado del tamaño de la muestra ni el análisis de potencia debido a la ausencia de datos disponibles en la literatura sobre el dolor oncológico en perros con neoplasias orofaríngeas tratadas con firocoxib y/o pregabalina.

Si bien Monteiro *et al*. (2018) estimaron una prevalencia mayor al 39% de dolor neuropático en los pacientes oncológicos debido a la compresión e infiltración del tumor en los tejidos nerviosos y Sanchis-Mora *et al*. (2019) han demostrado la utilidad de la pregabalina en estos casos, este hallazgo sugiere que su eficacia parece estar sujeta a la naturaleza fisiopatológica del dolor presente. Debe considerarse la posibilidad de que variables como la dosis, duración del tratamiento, o incluso la sensibilidad de las escalas utilizadas para la evaluación del dolor, hayan influido en los resultados obtenidos. Sabemos que, debido a la naturaleza mixta del dolor oncológico, es posible que, en el tipo de tumores que se evaluaron en este estudio, el componente nociceptivo e inflamatorio podría predominar sobre el neuropático, haciendo que el efecto neuromodulador adicional de la Pregabalina no se manifieste de manera significativa.

La ausencia de efecto adicional también es consistente con estudios recientes de Huygen *et al*. (2020), donde la eficacia de los neuromoduladores es variable dependiendo del tipo de dolor, de su localización y del contexto clínico del paciente.

Otro posible factor es que el estudio no tuvo un grupo control negativo (pacientes sin analgesia). Es probable que de haberlo tenido junto a un “n” mayor, se podía haber evidenciado diferencias estadísticas, ya que se observaría en dicho grupo un claro aumento de las escalas de dolor, y menor calidad de vida a lo largo del estudio. Sin embargo, no sería ético someter a paciente oncológicos con dolor y una pérdida importante de calidad de vida a un protocolo sin terapéutica.

Pese a que no se encontraron diferencias estadísticas con respecto a la adición de pregabalina, clínicamente se observó una marcada tendencia a la mejora del dolor y calidad de vida de los pacientes de ambos grupos de tratamiento, reportada principalmente por los tutores a través de las diferentes escalas de dolor y calidad de vida empleadas. Esto se reflejó en la disminución del score de dolor COPS-C/F en más del 30% y una mejora del 10 % en el Score Global CORQ de calidad de vida para el paciente oncológico.

Actualmente no disponemos de una interpretación estandarizada de los resultados del tratamiento del dolor oncológico en entornos clínicos y estudios de investigación para cada tipo de escala validada en particular (Arthur *et al*., 2018). Tanto la escala COPS-C/F como la CORQ si bien fueron validadas para la evaluación de dolor y calidad de vida en los pacientes con Cáncer, no se han utilizado aún en estudios clínicos para identificar el “fracaso de un tratamiento” por lo que no tienen un punto de corte definido de mejora ni tampoco son capaces de diferenciar la intensidad del dolor evaluado (leve, moderado o severo).

Los criterios disponibles para determinar y evaluar los cambios en la intensidad de dolor crónico a lo largo del tiempo en dos grupos de tratamiento fueron propuestos por Farrar *et a*l. (2001) en una reunión de consenso convocado por la IMMPACT (Iniciativa sobre métodos, medición y evaluación de dolor en ensayos clínicos). En dicho consenso, reportan que el punto de corte en una escala de calificación

numérica (de 0 a 10 cm) que representa una CID (“diferencia clínicamente importante”) es de dos puntos o una reducción del 30% en la intensidad del dolor de tipo crónico. Cella *et al*. (2001), identificaron estimaciones de CID para diferentes escalas de calidad de vida multidimensionales con diferentes dominios de respuesta específicas para el paciente oncológico, como las que se aplicaron en este estudio, utilizando métodos de anclaje y distribución. Para el sistema de medida FACT- G (Evaluación Funcional de la Terapia General del cáncer), modelo de escala en la cual se basó el desarrollo y validación de la escala CORQ, informaron como diferencia clínicamente significativa al cambio en la puntuación total bruta del score en 5 a 7 puntos (4,6 a 6,5%) y en 2-3 puntos en las puntuaciones de las subescalas para cada dominio evaluado.

Estas diferencias clínicamente importantes están influenciadas por el nivel de dolor inicial y pueden variar según la edad, la condición clínica de los pacientes evaluados y la respuesta de los mismos a tratamientos analgésicos previos. El grupo de pacientes que recibieron pregabalina tuvo la característica particular de que sus integrantes presentaron niveles iniciales mayores de dolor debido a que padecían en su gran mayoría tumores malignos (Carcinoma de células escamosas tonsilar, Fibrosarcoma Oral y Sarcoma Fusocelular Maligno).Es de destacar entonces, cuando los tutores reportaron en este grupo una mejoría en el score de dolor del 57,7% (siendo que 30% de mejora se define como éxito analgésico para éste tipo de dolor) y además una mejora de su calidad de vida de 10,9 % vs 9,6% en el grupo placebo (Firocoxib). Aunque numéricamente esta diferencia en calidad de vida entre los grupos no parece ser significativa clínicamente si lo es. Esto se reflejó no sólo en los mayores porcentajes de mejora obtenidos en los dominios vitalidad, movilidad y compañerismo, sino que, además, sólo el 12,5% de estos pacientes necesitaron rescate analgésico en comparación con los que recibieron únicamente firocoxib en dónde el 50% reportó haberlo recibido, ya que su nivel de analgesia no se mantuvo estable a lo largo del tiempo.

Con respecto a la mejora del dolor oral/maxilofacial evaluado mediante la escala COPS-C/F, CORQ dominio DOLOR y la calidad de vida medida por escala VAS (cm) los niveles de mejora reportados en el grupo placebo (recibiendo Firocoxib únicamente) fueron mayores a los del grupo pregabalina. El efecto del Firocoxib por sí solo parece haber sido suficiente para controlar el dolor en la mayoría de los casos, lo que refuerza su potencial eficacia como tratamiento de primera línea en este tipo de dolor, al menos en el corto plazo. Si analizamos de forma individual al único representante de este grupo que presentaba un melanoma maligno en estadio III, con deformación facial importante, infiltración del paladar, necrosis asociada y con un componente importante de dolor neuropático. Vemos que inicia con niveles de dolor de 13 en 25 puntos en escala COPS-C/F los cuales disminuyen un 46 % a la semana de tratamiento debido a la modulación del componente inflamatorio tumoral mediado por la Cox 2. Sin embargo, podemos ver que el tratamiento con firocoxib no fue suficiente para este paciente, ya que al día 21 de tratamiento el nivel de dolor recidivó volviendo casi a niveles iniciales con poca

mejora en su calidad de vida global medida por escala VAS cm a lo largo del tiempo (7,64 cm D0; 7,69 cm D21) y por subescala CORQ dominio dolor (9 puntos D0; 9 puntos D21).

El veterinario discrimina menos que los tutores la tendencia general a la mejora del dolor con escala COPS- C/F debido a que no sólo debe manipular la cavidad oral del animal durante las evaluaciones, sino que además debe contemplar la presencia y evolución de otras patologías orales concomitantes y su sintomatología (malformaciones y fracturas dentales, movilidad dental, gingivitis, periodontitis, lesiones ulcerativas de la mucosa, paladar y encías, fistulas peri cigomáticas, etc). Las mismas, no pueden ser paliadas exclusivamente con analgésicos, sino que van a mejorar en la medida que se trate la enfermedad periodontal subyacente y se controle el nivel de placa bajo anestesia general.

Continuando con las variaciones reportadas en la paraclínica sanguínea, los efectos adversos mínimos informados en ambos grupos de tratamiento concuerdan con los reportes descriptos en numerosos ensayos clínicos donde se empleó tanto al firocoxib como a la pregabalina en tratamiento del dolor y se los consideró seguros para su administración crónica en perros gerontes (Lascelles *et al*., 2005; Hanson *et al*., 2006; Pollmeier *et al*., 2006; Ryan *et al*., 2006; Steagall *et al*., 2007; Salazar *et al*., 2009; Bockbrader *et al*., 2010; Knapp *et al*., 2013; Sanchis-Mora *et al*., 2019; Brandi *et al*., 2022).

Los valores promedio de los parámetros bioquímicos y del hemograma no reportaron cambios significativos a lo largo del tiempo en concordancia con el estudio de Ryan *et al*. (2006). A pesar de haber incluido un pequeño porcentaje de pacientes con edad avanzada y cierto grado de enfermedad hepática y/o renal, los cambios a nivel de urea, creatinina y ALT reportados por estos autores en sangre fueron mínimos, sin la aparición de ningún tipo de signo clínico externo durante un periodo de tratamiento prolongado con firocoxib de 40 días.

La anemia de tipo ferropénica que se presentó en el 33,3% de los pacientes evaluados es una complicación prevalente en los pacientes con cáncer (Schwartz, 2007). Esta pudo deberse más que por el tratamiento en sí, a la propia enfermedad maligna y su efecto supresor directo sobre la médula ósea, a las pérdidas espontáneas de sangre provocadas por el trauma constante que generan las mordidas al tumor cuando el paciente come o juega, a deficiencias nutricionales de hierro, ácido fólico y vitamina B12 esenciales para la síntesis de eritrocitos debido a la anorexia del paciente. También puede suceder que las mismas citoquinas inflamatorias asociadas a la enfermedad crónica que reducen la producción de eritropoyetina, la liberación de hierro disponible en los depósitos y la proliferación de los progenitores eritroides (Schwartz, 2007).

En el presente trabajo se registró linfopenia, lo que está asociado a un mal pronóstico en diferentes tipos de cáncer como los sarcomas y los carcinomas (Shah *et al*., 2023). El recuento absoluto de los linfocitos proporciona una medida indirecta

de las respuestas inflamatorias e inmunitarias adaptativas del huésped. Recuentos bajos sugieren una respuesta inmune deficiente y se han asociado a la progresión tumoral, principalmente en el melanoma y carcinoma de cabeza y cuello (Ray-Coquard *et al*., 2009).

La eosinofilia también fue una de las alteraciones de la línea blanca reportada con mayor frecuencia. Se relaciona con numerosas causas, desde hipersensibilidad, parasitosis hasta neoplasias. Guija-de-Arespacochaga *et al*. (2022), describieron un alto porcentaje de pacientes caninos mayores de 8 años (19,6%) similar a este estudio, con marcada eosinofilia que padecían neoplasias del tipo hematológicas como los linfomas y varios tumores sólidos, entre ellos los mastocitomas, sarcomas de tejidos blandos y los carcinomas. Se supone que la causa principal sería la liberación de material proteico propiciado por los cambios necróticos del tumor asi como también la producción de determinadas citoquinas como la IL-5 y IL-3 por parte de las células inflamatorias tumorales o del mismo huésped que atraerían a los eosinófilos al tejido neoplásico. No está del todo claro la importancia de la eosinofilia en el comportamiento tumoral, pero al igual que la linfopenia estaría relacionada con la presencia de metástasis a distancia y a un mal pronóstico (Guija-de-Arespacochaga *et al*., 2022). El recuento de eosinófilos puede ser empleado para evaluar y predecir el curso de la enfermedad oncológica.

Las variaciones de la fosfatasa alcalina tres veces por encima de los valores de referencia llaman la atención, sin embargo, estos aumentos podrían no corresponder a enfermedad hepatobiliar. Dado que es un marcador de tipo inespecífico, su actividad en sangre puede aumentar por varias razones tanto fisiológicas (preñez, lactancia) como patológicas (enfermedad osteoarticular, endócrina, neoplasia) e incluso e inducible por ciertos fármacos como los glucocorticoides y los anticonvulsivantes (Fernández & Kidney, 2008). Recordemos que la mayoría de los pacientes que participaron en el estudio eran perros en etapa senior con varios grados de enfermedad articular. La actividad aumentada de la FAS en el suero refleja en estos casos un aumento en la actividad metabólica del hueso y se asocia con el grado de daño del cartílago articular y recambio de hueso subcondral en la osteoartrosis. El Dr. Duncan Lascelles uno de los investigadores que más artículos publicados tiene sobre el diagnostico, manejo y tratamiento del dolor crónico considera aceptables niveles de FAS de hasta cuatro veces superiores al valor de referencia normal en ausencia de signos de enfermedad hepática. Por lo tanto, los aumentos reportados de esta enzima no se consideraron significativos en este estudio (Lascelles *et al*., 2015).

Se reportó un único caso en el grupo placebo de una perra de 9 años con niveles de hasta dos veces por encima de los valores normales de ALT (209 UI/l) que posterior a la administración de firocoxib, a los 21 días de tratamiento, estos valores se triplicaron con respecto a los de referencia (300 UI/l). La paciente en ningún momento mostró signos de enfermedad hepática ni otro tipo de alteraciones en el funcional hepático. Si bien constituyó un caso aislado, el firocoxib se metaboliza a

nivel hepático y no se debe pasar por alto que la hepatotoxicidad puede ocurrir. Sin embargo, Lascelles *et al.* (2005) consideran como indicadores de hepatotoxicidad asociada a fármacos los aumentos de tres a cuatro veces en los valores en las enzimas hepáticas por encima de la línea de base previa al tratamiento con AINES. A pesar de que no existe evidencia actual para sugerir que las enzimas hepáticas elevadas son un factor de riesgo intrínseco para desarrollar una hepatopatía, recomiendan la monitorización frecuente de las mismas para identificar el problema subyacente y tratarlo en consecuencia previo a cualquier tratamiento crónico con AINES.

Los aumentos en los niveles de urea informados en el grupo que recibió pregabalina y firocoxib ya fueron descriptos previamente por varios autores, para ambos fármacos (Ben-Menachem, 2004; Hanson *et al*., 2006; Ryan *et al*., 2006; Bockbrader *et al*., 2010; Autefage *et al*., 2011; Kukanich *et al*., 2012). Con respecto a la pregabalina se sabe que se excreta más del 50% inalterada por orina en perros, por lo que se sugiere la reducción de la dosis en aquellos pacientes de edad avanzada que muestren cierto grado de deterioro en su función renal (valores de creatinina incrementados en sangre). Sin embargo, en este grupo no se reportaron cambios en los niveles de creatinina a lo largo del tiempo. Los niveles incrementados de urea pudieron deberse tanto a una alimentación excesiva en proteínas, deshidratación por la ingesta insuficiente de líquidos o a una insuficiencia renal crónica compensada al momento del estudio.

El único paciente geronte, de 16 años que reportó valores incrementados de creatinina luego del tratamiento con firocoxib volvió a valores basales luego de la suspensión del tratamiento con dicho AINE similar a lo observado por Autefage *et al*. (2011). La insuficiencia renal preexistente que tenía este paciente se considera un factor que puede promover la aparición de nefrotoxicidad con el uso crónico de AINES, debido a la incapacidad para mantener la perfusión renal lo que disminuye la tasa de filtración a nivel glomerular (Gambaro & Perazella, 2003). Por tal motivo, este paciente sufrió una descompensación subclínica de su enfermedad que fue reversible una vez finalizado el periodo de estudio ya que pudo ser diagnosticada a tiempo y tratada en consecuencia.

10. CONCLUSIONES

Este estudio representa el primer reporte científico en la literatura que evalúa clínicamente la respuesta analgésica del firocoxib, asociado o no a pregabalina, en pacientes con dolor oncológico en región buco-maxilo-facial en perros.

Ambos protocolos presentaron una mejora mayor al 30% en las escalas de dolor con escasos efectos adversos, lo cual sugiere que son apropiados para el tratamiento del dolor en perros con dolor proveniente de tumores en cavidad oral.

Se necesitan en el futuro, estudios adicionales con un número mayor de pacientes, por un período de tiempo más prolongado y con otros modelos de dolor oncológico para poder evaluar el impacto de la pregabalina como adyuvante, con resultados estadísticamente significativos que justifiquen su uso y hagan posible la mejora de la calidad de vida de los animales que padecen este tipo de dolor tan complejo y cada vez más frecuente.

11. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1) Adrian, D., Papich, M., Baynes, R., Murrell, J., & Lascelles, B. D. X. (2017). Chronic maladaptive pain in cats: a review of current and future drug treatment options. The Veterinary Journal, 230, 52-61.

2) Arthur, J., Tanco, K., Park, M., Haider, A., Maligi, C., Dalal, S., Naqvi, S.M.A.; Liu, D. & Bruera, E. (2018). Personalized pain goal as an outcome measure in routine cancer pain assessment. Journal of pain and symptom management, 56(1), 80-87.

3) Autefage, A., Palissier, F. M., Asimus, E., & Pepin-Richard, C. (2011). Long-term efficacy and safety of firocoxib in the treatment of dogs with osteoarthritis. Veterinary record, 168(23), 617-617.

4)Baioni, E., Scanziani, E., Vincenti, M. C., Leschiera, M., Bozzetta, E., Pezzolato, M., Desiato, R., Bertolini, S., Maurella, C. & Ru, G. (2017). Estimating canine cancer incidence: findings from a population-based tumour registry in northwestern Italy. BMC veterinary research, 13, 1-9.

5) Bakır, M., Rumeli, Ş., & Pire, A. (2023). Multimodal analgesia in pediatric cancer pain management: a retrospective single-center study. Cureus, 15(9)

6) Barnes, L., Eveson, J., Reichart, P., & Sidransky, D. (2005). World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours.

7) Beam, S.L., Rassnick, K.M., Moore, A.S., & McDonough, S.P. (2003). An immunohistochemical study of cyclooxygenase-2 expression in various feline neoplasms. Veterinary Pathology, 40(5), 496-500.

8) Bell, A., Helm, J., & Reid, J. (2014). Veterinarians' attitudes to chronic pain in dogs. Veterinary Record, 175(17), 428-434.

9) Bennett, M.I., Rayment, C., Hjermstad, M., Aass, N., Caraceni, A.& Kaasa, S. (2012). Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review. Pain, 153(2):359–365.

10) Ben-Menachem, E. (2004). Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. Epilepsia, 45, 13-18.

11) Benreuter, D.C. (2020). Oropharynx and Tonsils tumors. In: Valenciano, A.C. & Cowell, R.L. (2020) Cowell and Tyler´s Diagnostic Cytology and Hematology of the dog and cat. Ed. Elsevier, 5th ed., Missouri, Cap. 8, pp.131-140.

12) Bergh, M.S., & Budsberg, S.C. (2005). The coxib NSAIDs: potential clinical and pharmacologic importance in veterinary medicine. Journal of Veterinary Internal Medicine, 19(5), 633-643.

13) Bergman, P. J. (2007). Canine oral melanoma. Clinical techniques in small animal practice, 22(2), 55-60.

14) Bertone, E. R., Snyder, L. A., & Moore, A. S. (2003). Environmental and lifestyle risk factors for oral squamous cell carcinoma in domestic cats. Journal of Veterinary Internal Medicine, 17(4), 557-562.

15) Bishop, G., Cooney, K., Cox, S., Downing, R., Mitchener, K., Shanan, A., Soares, N., Stevens, B. & Wynn T. (2016). 2016 AAHA/IAAHPC end-of-life care guidelines. Journal of the American Animal Hospital Association, 52(6), 341-356.

16) Blois, S.L., Allen, D.G., Wood, R.D., & Conlon, P.D. (2010). Effects of aspirin, carprofen, deracoxib, and meloxicam on platelet function and systemic prostaglandin concentrations in healthy dogs. American journal of veterinary research, 71(3), 349-358.

17) Boria, P.A., Murry, D.J., Bennett, P F., Glickman, N.W., Snyder, P.W., Merkel, B.L., Schlittler, D.L., Mutsaers, A.J., Thomas, R.M, & Knapp, D.W. (2004). Evaluation of cisplatin combined with piroxicam for the treatment of oral malignant melanoma and oral squamous cell carcinoma in dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association, 224(3), 388-394.

18) Borzacchiello, G., Paciello, O., & Papparella, S. (2004). Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in canine nasal carcinomas. Journal of Comparative Pathology, 131(1), 70-76.

19) Brainard, B.M., Meredith, C.P., Callan, M.B., Budsberg, S.C., Shofer, F.S., Driessen, B., & Otto, C.M. (2007). Changes in platelet function, hemostasis, and prostaglandin expression after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs with various cyclooxygenase selectivities in dogs. American journal of veterinary research, 68(3), 251-257.

20) Brandi, A., de Faria Lainetti, P., Elias, F., Rodrigues, M. M. P., Fagundes Moraes, L., Laufer-Amorim, R., de Camargo, L.S., Salles Gomes, C.d.O.M.,

& Fonseca-Alves, C.E. (2022). Firocoxib as a Potential Neoadjuvant Treatment in Canine Patients with Triple-Negative Mammary Gland Tumors. Animals, 13(1), 60.

21) Brondani, J.T., Mama, K.R., Luna, S.P., Wright, B.D., Niyom, S., Ambrosio, J., Vogel, P.R. & Padovani, C.R. (2013). Validation of the English version of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale for assessing postoperative pain in cats. BMC Veterinary Research, 9, 1-15.

22) Brønden, L. B., Eriksen, T., & Kristensen, A. T. (2009). Oral malignant melanomas and other head and neck neoplasms in Danish dogs-data from the Danish Veterinary Cancer Registry. Acta Veterinaria Scandinavica, 51(1), 1-6.

23) Brown, D.C., Boston, R., Coyne, J.C., & Farrar, J.T. (2009). A novel approach to the use of animals in studies of pain: validation of the canine brief pain inventory in canine bone cancer. Pain medicine, 10(1), 133-142.

24) Bockbrader, H.N., Radulovic, L.L., Posvar, E.L., Strand, J.C., Alvey, C.W., Busch, J.A., Randinitis, E.J., Corrigan, B.W., Haig, G.M., Boyd, R.A., & Wesche, D.L. (2010). Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. The Journal of Clinical Pharmacology, 50(8), 941-950.

25) Bonfanti, U., Bertazzolo, W., Gracis, M., Roccabianca, P., Romanelli, G., Palermo, G., & Zini, E. (2015). Diagnostic value of cytological analysis of tumours and tumour-like lesions of the oral cavity in dogs and cats: a prospective study on 114 cases. The Veterinary Journal, 205(2), 322-327.

26) Botting, R., & Ayoub, S.S. (2005). COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids, 72(2), 85-87.

27) Cachon, T., Frykman, O., Innes, J. F., Lascelles, B. D. X., Okumura, M., Sousa, P., Staffieri, F., Steagall, P. V. & Van Ryssen, B. (2023). COAST Development Group's international consensus guidelines for the treatment of canine osteoarthritis. Frontiers in Veterinary Science, 10, 1137888.

28) Cancedda, S., Sabattini, S., Bettini, G., Leone, V. F., Laganga, P., Rossi, F., Terragni, R.; Gnudi, G. & Vignoli, M. (2015). Combination of radiation therapy and firocoxib for the treatment of canine nasal carcinoma. Veterinary Radiology & Ultrasound, 56(3), 335-343.

29) Castejón-González, A. C., & Reiter, A. M. (2022). Oral and Maxillofacial Tumor Management-From Biopsy to Surgical Removal. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 52(1), 235-270.

30) Cella, D., Hahn, E. A., & Dineen, K. (2002). Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. Quality of Life Research, 11, 207-221.

31) Chandrasekharan, N.V., Dai, H., Roos, K.L.T., Evanson, N.K., Tomsik, J., Elton, T.S., & Simmons, D.L. (2002). COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. Proceedings of the National Academy of Sciences, 99(21), 13926-13931.

32) Ciekot, P.A., Powers, B.E., Withrow, S.J., Straw, R.C., Ogilvie, G.K., & LaRue, S.M. (1994). Histologically low-grade, yet biologically high-grade, fibrosarcomas of the mandible and maxilla in dogs: 25 cases (1982-1991). Journal of the American Veterinary Medical Association, 204(4), 610-615.

33) Cray, M., Selmic, L. E., & Ruple, A. (2020). Demographics of dogs and cats with oral tumors presenting to teaching hospitals: 1996–2017. Journal of Veterinary Science, 21(5).

34) Cohen, D., Brodey, R. S., & Chen, S. M. (1964). Epidemiologic aspects of oral and pharyngeal neoplasms of the dog. American journal of veterinary research, 25, 1776-1779.

35) Comitato, A., & Bardoni, R. (2021). Presynaptic inhibition of pain and touch in the spinal cord: from receptors to circuits. International journal of molecular sciences, 22(1), 414.

36) Corletto, F. & Jolliffe, C. (2019). Pharmacological treatment of pain. En: Self, I. (2019) BSAVA guide to pain management in small animal practice. Ed. British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, Cap. 5, pp. 40-85.

37) de Almeida, E.M.P., Piché, C., Sirois, J., & Doré, M. (2001). Expression of cyclo-oxygenase-2 in naturally occurring squamous cell carcinomas in dogs. Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 49(7), 867-875.

38) de Carvalho, J.P., Carrilho, M.C., Dos Anjos, D.S., Hernandez, C.D., Sichero, L., & Dagli, M.L. Z. (2022). Unraveling the risk factors and etiology of the canine oral mucosal melanoma: results of an epidemiological questionnaire, oral microbiome analysis and investigation of papillomavirus infection. Cancers, 14(14), 3397.

39) Djouhri, L., & Lawson, S. N. (2004). Aβ-fiber nociceptive primary afferent neurons: a review of incidence and properties in relation to other afferent A-fiber neurons in mammals. Brain research reviews, 46(2), 131-145.

40) Della Rocca, G., Di Salvo, A., Marenzoni, M.L., Bellezza, E., Pastorino, G., Monteiro, B., & Steagall, P. (2019). Development, Preliminary Validation, and Refinement of the Composite Oral and Maxillofacial Pain Scale-Canine/Feline (COPS-C/F). Frontiers in Veterinary Science, 6, 274.

41) De Lorimier, L.P. & Fan, T. M. (2005). Understanding and recognizing cancer pain in dogs and cats. Veterinary Medicine,100(5), 352-362.

42) Dhaliwal, R.S. (2011). Malignant Oral Neoplasia. En: Niemiec, B. (2010) Small animal dental, oral and maxillofacial disease: a colour handbook. Ed. Manson, Londres, Cap. 9, pp. 225-236.

43) D'Mello, R., & Dickenson, A. H. (2008). Spinal cord mechanisms of pain. British journal of anaesthesia, 101(1), 8-16.

44) Dobson, J. M., Samuel, S., Milstein, H., Rogers, K., & Wood, J. L. N. (2002). Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. Journal of small animal practice, 43(6), 240-246.

45) Doré, M., Lanthier, I., & Sirois, J. (2003). Cyclooxygenase-2 expression in canine mammary tumors. Veterinary pathology, 40(2), 207-212.

46) Dorn, C. R., & Priester, W. A. (1976). Epidemiologic analysis of oral and pharyngeal cancer in dogs, cats, horses, and cattle. Journal of the American Veterinary Medical Association, 169(11), 1202-1206.

47) Downing, R. (2011). Pain management for veterinary palliative care and hospice patients. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 41(3), 531-550.

48) Dworkin, R.H., & Kirkpatrick, P. (2005). Pregabalin. Nature reviews Drug discovery, 4(6), 455-457.

49) Elliott, J., & Alderson, B. (2019). Managing Cancer pain in dogs and cats. In Practice, 41(8),361-367.

50) European Medicines Agency. (2004). Lyrica: European public assessment report (EPAR) – Scientific discussion. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/lyrica-epar-scientific-discussion_en.pdf

51) Fan, T.M. (2014). Pain management in veterinary patients with cancer. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 44(5), 989-1001.

52) Farrar, J.T., Young Jr, J.P., LaMoreaux, L., Werth, J.L., & Poole, R.M. (2001). Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain, 94(2), 149-158.

53) Fiani, N., Verstraete, F. J., Kass, P. H., & Cox, D. P. (2011). Clinicopathologic characterization of odontogenic tumors and focal fibrous hyperplasia in dogs: 152 cases (1995–2005). Journal of the American Veterinary Medical Association, 238(4), 495-500.

54) Fleming, J.M., Creevy, K.E., & Promislow, D.E.L. (2011). Mortality in North American dogs from 1984 to 2004: an investigation into age-, size-, and breed-related causes of death. Journal of Veterinary Internal Medicine, 25(2), 187-198.

55) Fox, S.M. (2010) Physiology of pain. En: Fox, S.M. (2010). Chronic pain in small animal medicine. Ed. Manson, Londres, Cap. 1, pp.11-73.

56) Fox, S.M. (2010) Pathophysiology of Cancer pain. En: Fox, S.M. (2010). Chronic pain in small animal medicine. Ed. Manson, Londres, Cap. 3, pp. 97-112.

57) Fox, S.M. (2010) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. En: Fox, S.M. (2010). Chronic pain in small animal medicine. Ed. Manson, Londres, Cap. 5, pp. 138-163.

58) Frazier, S.A., Johns, S.M., Ortega, J., Zwingenberger, A.L., Kent, M.S., Hammond, G.M., Rodríguez, C.O., Steffey, M.A., & Skorupski, K.A. (2012). Outcome in dogs with surgically resected oral fibrosarcoma (1997–2008). Veterinary and comparative oncology, 10(1), 33-43.

59) Gambaro, G., & Perazella, M. A. (2003). Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. Journal of internal medicine, 253(6), 643-652.

60) Gardner, D.G. (1996). Epulides in the dog: a review. Journal of oral pathology & medicine, 25(1), 32-37.

61) Gardner, H., Fidel, J., Haldorson, G., Dernell, W., & Wheeler, B. (2015). Canine oral fibrosarcomas: a retrospective analysis of 65 cases (1998–2010). Veterinary and comparative oncology, 13(1), 40-47.

62) Gaynor, J.S. (2008). Control of Cancer Pain in Veterinary Patients. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 38(6), 1429-1448.

63) Gillison, M. L. (2007). Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck, 29(8), 779-792.

64) Giuffrida, M.A., Brown, D.C., Ellenberg, S.S., Farrar, J.T. (2018). Development and psychometric testing of the Canine Owner-Reported Quality of Life questionnaire, an instrument designed to measure quality of life in dogs with Cancer. Journal of the American Veterinary Medical Association, 252:1073-1083.

65) Giuffrida, M. A., Farrar, J. T., & Brown, D. C. (2017). Psychometric properties of the Canine Symptom Assessment Scale, a multidimensional owner-reported questionnaire instrument for assessment of physical symptoms in dogs with solid tumors. Journal of the American Veterinary Medical Association, 251(12), 1405-1414.

66) Goldschmidt, S.L., Bell, C.M., Hetzel, S., & Soukup, J. (2017). Clinical characterization of canine acanthomatous ameloblastoma (CAA) in 263 dogs and the influence of postsurgical histopathological margin on local recurrence. Journal of veterinary dentistry, 34(4), 241-247.

67) Goodman, S., Ma, T., Trindade, M., Ikenoue, T., Matsuura, I., Wong, N., Fox, N., Genovese, M., Regula, D., & Smith, R.L. (2002). COX-2 selective NSAID decreases bone ingrowth in vivo. Journal of orthopaedic research, 20(6), 1164-1169.

68) Goodman, L., Torres, B., Punke, J., Reynolds, L., Speas, A., Ellis, A., & Budsberg, S. (2009). Effects of firocoxib and tepoxalin on healing in a canine gastric mucosal injury model. Journal of veterinary internal medicine, 23(1), 56-62.

69) Grant, I. & Helm, I. (2019) Cancer pain. En: Self, I. (2019). BSAVA guide to pain management in small animal practice. Ed. British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, Cap. 7h, pp.153-168.

70) Grösch, S., Maier, T.J., Schiffmann, S., & Geisslinger, G. (2006). Cyclooxygenase-2 (COX-2)-independent anticarcinogenic effects of selective COX-2 inhibitors. Journal of the National Cancer Institute, 98(11):736-747.

71) Gruen, M.E., Lascelles, B. D. X., Colleran, E., Gottlieb, A., Johnson, J., Lotsikas, P., Marcellin-Little, D. & Wright, B. (2022). AAHA pain management guidelines for dogs and cats. Journal of the American Animal Hospital Association, 58(2), 55-76.

72) Guedes, A. (2017). Pain management in horses. Veterinary Clinics: Equine Practice, 33(1), 181-211.

73) Guija-de-Arespacochaga, A., Kremer, L., Künzel, F., & Schwendenwein, I. (2022). Peripheral blood eosinophilia in dogs: Prevalence and associated diseases. Veterinary medicine and science, 8(4), 1458-1465.

74) Hanson, P.D., Brooks, K.C., Case, J., Conzemius, M., Gordon, W., Schuessler, J., Shelley, B., Sifferman, R., Drag, M., Alva, R., Bell, L., Romano, D., & Fleishman, C. (2006). Efficacy and safety of firocoxib in the management of canine osteoarthritis under field conditions. Veterinary Therapeutics, 7, 127–140.

75) Hayes, A. (2007). Cancer, cyclo-oxygenase and nonsteroidal anti-inflammatory drugs–can we combine all three? Veterinary and comparative oncology, 5(1), 1-13.

76) Head, K.W., Cullen, J.M., Dubielzig, R.R., Else, R., Misdorp, W., Patnaik, A.K., Tateyama, S., van der Meer, I., Goodgame, R.W., & van der Gaag, N.A. (2003). Histological Classification of Tumors of the Alimentary System of Domestic Animals. Armed Forces Institute of Pathology & World Health Organization, Washington DC.

77) Heller, D.A., Clifford, C.A., Goldschmidt, M.H., Holt, D.E., Manfredi, M.J., & Sorenmo, K.U. (2005). Assessment of cyclooxygenase-2 expression in canine hemangiosarcoma, histiocytic sarcoma, and mast cell tumor. Veterinary Pathology, 42(3), 350-353.

78) Herring, E.S., Smith, M.M., & Robertson, J.L. (2002). Lymph node staging of oral and maxillofacial neoplasms in 31 dogs and cats. Journal of Veterinary Dentistry, 19(3), 122-126.

79) Hernández-Avalos, I.; Mota Rojas, D.; Mora-Medina, P.; Martínez-Burnes, J.; Casas Alvarado, A.; Verduzco Mendoza, A.; Lezama-García, K.; Olmos-Hernandez, A. (2019). Review of different methods used for clinical recognition and assessment of pain in dogs and cats. International of Veterinary Science and Medicine, 7(1), 43-54.

80) Heyman, S.J., Diefenderfer, D.L., Journal Goldschmidt, M.H., & Newton, C.D. (1992). Canine axial skeletal osteosarcoma a retrospective study of 116 cases (1986 to 1989). Veterinary Surgery, 21(4), 304-310.

81) Hielm-Björkman, A.K., Rita, H., & Tulamo, R.M. (2009). Psychometric testing of the Helsinki chronic pain index by completion of a questionnaire in Finnish by owners of dogs with chronic signs of pain caused by osteoarthritis. American Journal of Veterinary Research, 70(6), 727-734.

82) Huygen, F. J., Kallewaard, J. W., Nijhuis, H., Liem, L., Vesper, J., Fahey, M. E., Blomme, B., Morgalla, M.H., Deer, T.R. & Capobianco, R. A. (2020). Effectiveness and safety of dorsal root ganglion stimulation for the treatment of chronic pain: a pooled analysis. Neuromodulation: Technology at the Neural Interface, 23(2), 213-221.

83) Inoue, K., & Tsuda, M. (2018). Microglia in neuropathic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential. Nature Reviews Neuroscience, 19(3), 138-152.

84) Ito, S., Okuda-Ashitaka, E., & Minami, T. (2001). Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin. Neuroscience research, 41(4), 299-332.

85) Joubert, K.E. (2009). The effects of firocoxib (Previcox) in geriatric dogs over a period of 90 days. Journal of the South African Veterinary Association, 80(3), 179-184.

86) Kao, K. C., Vilbois, S., Tsai, C. H., & Ho, P. C. (2022). Metabolic communication in the tumour–immune microenvironment. Nature cell biology, 24(11), 1574-1583.

87) Khan, K.N.M., Knapp, D.W., Denicola, D.B., & Harris, R.K. (2000). Expression of cyclooxygenase-2 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs. American Journal of Veterinary Research, 61(5), 478-481.

88) Khan, K.N., Stanfield, K.M., Trajkovic, D., & Knapp, D.W. (2001). Expression of cyclooxygenase-2 in canine renal cell carcinoma. Veterinary Pathology; 38(1), 116-119.

89) Kleiter, M., Malarkey, D.E., Ruslander, D.E., & Thrall, D.E. (2004). Expression of cyclooxygenase-2 in canine epithelial nasal tumors. Veterinary Radiology and Ultrasound, 45(3), 255-260.

90) Knapp, D.W., Henry, C.J., Widmer, W.R., Tan, K.M., Moore, G.E., Ramos-Vara, J.A., Lucroy, M.D., Greenberg, C.B., Greene, S.N., Abbo, A.H., Hanson, P.D., Alva, R., Bonney, P.L. (2013). Randomized trial of cisplatin versus firocoxib versus cisplatin/firocoxib in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Journal of Veterinary Internal Medicine, 27(1), 126-133.

91) KuKanich, B., Bidgood, T., & Knesl, O. (2012). Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 39(1), 69-90.

92) Lamont, L. A., Tranquilli, W. J., & Grimm, K. A. (2000). Physiology of pain. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 30(4), 703-728.

93) Lamont, L.A. (2008). Multimodal pain management in veterinary medicine: the physiologic basis of pharmacologic therapies. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 38(6), 1173-1186.

94) Lascelles, B.D.X., McFarland, J.M., & Swann, H. (2005). Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. Veterinary Therapeutics, 6(3), 237-251.

95) Lascelles, B.D.X. (2011). Oral tumors. En: Dobson, J.M., & Lascelles, B.D.X. (2011) BSAVA Manual of canine and feline Oncology, Ed. British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, 3rd ed., Cap. 15ª, pp. 191-201.

96) Lascelles, B. D. X. (2013). Supportive Care for the Cancer patient. En: Withrow, S.J., Vail, D.M. & Page, L.R. (2013) Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. Ed. Elsevier, 5th ed., Missouri, Cap. 16, pp 245-259.

97) Lascelles, B.D.X., Knazovicky, D., Case, B., Freire, M., Innes, J.F., Drew, A.C., & Gearing, D.P. (2015). A canine-specific anti-nerve growth factor antibody alleviates pain and improves mobility and function in dogs with degenerative joint disease-associated pain. BMC veterinary research, 11(1), 1-12.

98) Lascelles, B.D.X., Brown, D.C., Conzemius, M.G., Gill, M., Oshinsky, M.L., & Sharkey, M. (2019). Measurement of chronic pain in companion animals: Discussions from the Pain in Animals Workshop (PAW) 2017. The Veterinary Journal, 250, 71-78.

99) Lecoindre, O., & Pepin-Richard, C. (2011). Tolerance of firocoxib in dogs with osteoarthritis during 90 days. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 34(2), 190-192.

100) Lees, P., Landoni, M.F., Giraudel, J., & Toutain, P.L. (2004). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 27(6), 479-490.

101) Lemke, K.A., Runyon, C.L., & Horney, B.S. (2002). Effects of preoperative administration of ketoprofen on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and hematologic indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. Journal of the American Veterinary Medical Association, 220(12), 1818-1822.

102) Lester, P., & Gaynor, J. S. (2000). Management of Cancer pain. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 30(4), 951-966.

103) Liptak, J.M. (2020). Cancer of the Gastrointestinal Tract: oral tumors. En: Vail, D.M., Thamm, D.H., & Liptak, J.M. (2020) Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. Ed. Saunders Elsevier, 6th ed., Missouri, Cap. 23, pp. 432-491.

104) Lliopoulou, M.A., Kitchell, B.E., & Yuzbasiyan-Gurkan, V. (2013). Development of a survey instrument to assess health-related quality of life in small animal cancer patients treated with chemotherapy. Journal of the American Veterinary Medical Association, 242(12), 1679-1687.

105) Lommer, M. J. (2013). Oral inflammation in small animals. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 43(3), 555-571.

106) Looney, A. (2010). Oncology Pain in Veterinary Patients. Topics in Companion Animal Medicine, 25(1), 32-44.

107) Love. L. & Di Bernardi, L. (2014). Cancer-associated Pain and its Management. En: Egger, C.M., Love, L., & Doherty, T. (2014) Pain Management in Veterinary Practice. Ed. Jhon Wiley & sons, Ames, Cap. 27, pp. 299-306.

108) Lynch, S., Savary-Bataille, K., Leeuw, B., & Argyle, D.J. (2011). Development of a questionnaire assessing health-related quality-of-life in dogs and cats with Cancer. Veterinary and Comparative Oncology, 9(3), 172-182.

109) MacPhail, C. M., Lappin, M. R., Meyer, D. J., Smith, S. G., Webster, C. R., & Armstrong, P. J. (1998). Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association, 212(12), 1895-1901.

110) Martano, M., Lussich, S., Morello, E., & Buracco, P. (2018). Canine oral fibrosarcoma: Changes in prognosis over the last 30 years? The Veterinary Journal, 241, 1-7.

111) Mason, S. (2016). Palliative care in small animal oncology. In Practice, 38(5), 203-217.

112) Mathews, K. A. (2008). Neuropathic pain in dogs and cats: if only they could tell us if they hurt. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 38(6), 1365-1414.

113) McCann, M.E., Andersen, D.R., Zhang, D., Brideau, C., Black, W.C., Hanson, P.D. & Hickey, G.J. (2004). In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovits. American Journal of Veterinary Research, 65, 503– 512.

114) McEntee, M.F., Cates, J.M., & Neilsen, N. (2002). Cyclooxygenase-2 expression in spontaneous intestinal neoplasia of domestic dogs. Veterinary Pathology, 39(4), 428-436.

115) McKune, C. M., Murrell, J. C., Nolan, A. M., White, K. L., & Wright, B. D. (2015). Nociception and pain. Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones, 584-623.

116) Mikiewicz, M., Paździor-Czapula, K., Gesek, M., Lemishevskyi, V., & Otrocka-Domagała, I. (2019). Canine and feline oral cavity tumours and tumour-like lesions: a retrospective study of 486 cases (2015–2017). Journal of comparative pathology, 172, 80-87.

117) Mishra, S., Bhatnagar, S., Goyal, G.N., Rana, S.P.S., & Upadhya, S.P. (2012). A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. American Journal of Hospice and Palliative Medicine, 29(3), 177-182.

118) Mohammed, S.I., Coffman, K., Glickman, N.W., Hayek, M.G., Waters, D.J., Schlittler, D., De Nicola, D.B., & Knapp, D.W. (2001). Prostaglandin E2 concentrations in naturally occurring canine Cancer. Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA), 64(1),1-4.

119) Mohammed, S.I., Khan, K.N., Sellers, R.S., Hayek, M.G., De Nicola, D.B., Wu, L., Bonney, P.L. & Knapp, D.W. (2004). Expression of cyclooxygenase-1 and 2 in naturally occurring canine Cancer. Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids,70(5), 479-483.

120) Monteiro, B.P., de Lorimier, L.P., Moreau, M., Beauchamp, G., Blair, J., Lussier, B., Pelletier, J-P. & Troncy, E. (2018). Pain characterization and response to palliative care in dogs with naturally occurring appendicular osteosarcoma: an open label clinical trial. PLoS One, 13(12), e0207200.

121) Monteiro-Steagall, B. P., Steagall, P. V. M., & Lascelles, B.D.X. (2013). Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. Journal of veterinary internal medicine, 27(5), 1011-1019.

122) Monteiro, B., & Steagall, P.V. (2019). Antiinflammatory drugs. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 49(6), 993-1011.

123) Monteiro, B.P., Lascelles, B.D.X., Murrell, J., Robertson, S., Steagall, P.V.M. & Wright, B. (2023). 2022 WSAVA guidelines for the recognition, assessment and treatment of pain. Journal of Small Animal Practice, 64(4), 177-254.

124) Morris, T.H., Paine, S.W., Zahra, P.W., Li, E.C., Colgan, S.A., & Karamatic, S.L. (2020). Pharmacokinetics of carprofen and firocoxib for medication control in racing greyhounds. Australian veterinary journal, 98(12), 578-585.

125) Moore, S.A. (2016). Managing neuropathic pain in dogs. Frontiers in veterinary science, 3, 12.

126) Mota-Rojas, D., Mariti, C., Marcet-Rius, M., Lezama-García, K., Gazzano, A., Hernández-Ávalos, I., Mora-Medina, P., Dominguez-Oliva, A. & Whittaker, A.L. (2022). The welfare of fighting dogs: Wounds, neurobiology of pain, legal aspects and the potential role of the veterinary profesión. Animals, 12(17), 2257.

127)Munday, J.S., Löhr, C.V., Kiupel, M. (2016). Tumors of the alimentary Tract. En: Meuten, D.J. (2017) Tumors in domestic animals, Wiley & Sons, Ames, 5th ed. Cap. 13, pp. 499-601.

128) Mutsaers, A. J., Glickman, N. W., DeNicola, D. B., Widmer, W. R., Bonney, P. L., Hahn, K. A., & Knapp, D. W. (2002). Evaluation of treatment with doxorubicin and piroxicam or doxorubicin alone for multicentric lymphoma in dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association, 220(12), 1813-1817.

129) Nemec, A., Murphy, B., Kass, P.H., & Verstraete, F.J.M. (2012). Histological subtypes of oral non-tonsillar squamous cell carcinoma in dogs. Journal of comparative pathology, 147(2-3), 111-120.

130) Nie, H., & Weng, H. R. (2009). Glutamate transporters prevent excessive activation of NMDA receptors and extrasynaptic glutamate spillover in the spinal dorsal horn. Journal of neurophysiology, 101(4), 2041-2051.

131)Niemiec, B., Gawor, J., Nemec, A., Clarke, D., McLeod, K., Tutt, C., Gioso, M., Steagall, P.V., Chandler, M., Morgenegg, R., & Jouppi, R. (2020). World small animal veterinary association global dental guidelines. Journal of Small Animal Practice, 61(7), E36-E161.

132) Ogilvie, G. K., & Moore, A. S. (2006). Oncologic Pain in Dogs: Concepts and Assessment. Compendium on continuing education for the practicing veterinarian. North American Edition, 28(11):776-785.

133) Owen, L. N., & World Health Organization. (1980). TNM Classification of Tumours in Domestic Animals/ edited by L.N. Owen (No. VPH/CMO/80.20). World Health Organization.

134) Pacharinsak, C. & Beitz, A.J. (2014). Mechanisms of Cancer Pain. En: Egger, C.M., Love, L., & Doherty, T. (2014). Pain management in veterinary practice. Ed. John Wiley & Sons, Ames, Cap.3, pp. 29-37.

135) Pollmeier, M., Toulemonde, C., Fleshman, C. & Hanson, P.D. (2006). Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. Veterinary Record, 159(17), 547–551.

136) Quiroga, Á. L., Silva, M. G., & Ercoli, M. T. (2016). Ameloblastoma acantomatoso en un perro: reporte de caso. Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia, 11(1), 110-115.

137) Raja, S.N., Carr, D.B., Cohen, M., Finnerup, N.B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F.; Mogil, J.; Ringkamp, M.; Sluka, K.; Song, X.; Stevens, B.; Sullivan, M.; Tutelman, P.; Usihida, T., & Vader, K. (2020). The revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain, 161(9), 1976.

138) Ramos-Vara, J.A., Beissenherz, M.E., Miller, M.A., Johnson, G.C., Pace, L.W., Fard, A., & Kottler, S.J. (2000). Retrospective study of 338 canine oral melanomas with clinical, histologic, and immunohistochemical review of 129 cases. Veterinary Pathology, 37(6), 597-608.

139) Rancilio, N.; Poulson, J.; Ko, J. (2015). Pathophysiology & assessment of Cancer pain. Today's Veterinary Practice, PART 1, 60-67.

140) Rancilio, N.; Poulson, J.; Ko, J. (2015). Definitive & palliative management of Cancer pain. Today's Veterinary Practice, PART 2, 47-59.

141) Ravicini, S., Baines, S.J., Taylor, A., Amores-Fuster, I., Mason, S.L., & Treggiari, E. (2018). Outcome and prognostic factors in medically treated canine prostatic carcinomas: A multi-institutional study. Veterinary and Comparative Oncology, 16(4):450-458.

142) Ray-Coquard, I., Cropet, C., Van Glabbeke, M., Sebban, C., Le Cesne, A., Judson, I., ... & European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. (2009). Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. Cancer research, 69(13), 5383-5391.

143) R Core Team. (2022). R: A Language and Environment for Statistical Computing. In R Core Team. R Foundation for Statistical Computing. https://www.R-project.org/

144) Reid, J., Nolan, A.M., Hughes, J.M.L., Lascelles, D., Pawson, P. & Scott, E.M. (2007). Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. Animal Welfare,16:97–104.

145) Ren, K., & Dubner, R. (2010). Interactions between the immune and nervous systems in pain. Nature medicine, 16(11), 1267-1276.

146) Ryan, W. G., Moldave, K., & Carithers, D. (2006). Clinical effectiveness and safety of a new NSAID, firocoxib: a 1,000-dog study. Veterinary Therapeutics, 7(2), 119.

147) Salazar, V., Dewey, C.W., Schwark, W., Badgley, B.L., Gleed, R.D., Horne, W., & Ludders, J.W. (2009). Pharmacokinetics of single dose oral pregabalin administration in normal dogs. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 36(6), 574-580.

148) Sanchis-Mora, S., Chang, Y., Abeyesinghe, S.M., Fisher, A., Upton, N., Volk, H.A., & Pelligand, L. (2019). Pregabalin for the treatment of syringomyelia-associated neuropathic pain in dogs: A randomised, placebo-controlled, double-masked clinical trial. The Veterinary Journal, 250, 55-62.

149) Satthathum, C., Srisampane, S., Jariyarangsrirattana, P., Anusorn, P., Sattasathuchana, P., & Thengchaisri, N. (2023). Characteristics of canine oral tumors: Insights into prevalence, types, and lesion distribution. Journal of Advanced Veterinary and Animal Research, 10(3), 554.

150) Schmidt, B.R., Glickman, N.W., DeNicola, DB., de Gortari, A.E., & Knapp, D.W. (2001). Evaluation of piroxicam for the treatment of oral squamous cell carcinoma in dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association, 218(11), 1783-1786.

151) Schmidt, B.L., Hamamoto, D.T., Simone, D.A, & Wilcox, G.L. (2010). Mechanism of cancer pain. Molecular Interventions.Jun;10(3):164-178.

152) Schwartz, R. N. (2007). Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. American Journal of Health-System Pharmacy, 64(3_Supplement_2), S5-S13.

153) Schwenkreis, P., Scherens, A., Rönnau, A. K., Höffken, O., Tegenthoff, M., & Maier, C. (2010). Cortical disinhibition occurs in chronic neuropathic, but not in chronic nociceptive pain. BMC neuroscience, 11, 1-10.

154) Seidel, M. F., Hügle, T., Morlion, B., Koltzenburg, M., Chapman, V., MaassenVanDenBrink, A., Lane, E.L., Perrot, S. & Zieglgänsberger, W. (2022). Neurogenic inflammation as a novel treatment target for chronic pain syndromes. Experimental neurology, 356, 114108.

155) Self, I., & Grubb, T. (2019). Physiology of pain. En: Self, I. (2019) BSAVA guide to pain management in small animal practice. Ed. British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, Cap. 2, pp. 3-13.

156) Shah, R., Liu, C., Shah, H. P., & Judson, B. L. (2023). Prognostic value of absolute lymphocyte counts in oral cavity squamous cell carcinoma. Laryngoscope Investigative Otolaryngology, 8(4), 870-875.

157) Simmons, D.L., Botting, R.M., & Hla, T. (2004). Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. Pharmacological reviews, 56(3), 387-437.

158) Smith, S. H., Goldschmidt, M. H., & McManus, P. M. (2002). A comparative review of melanocytic neoplasms. Veterinary Pathology, 39(6), 651-678.

159) Steagall, P.V.M., Mantovani, F.B., Ferreira, T.H., Salcedo, E.S., Moutinho, F.Q., & Luna, S.P.L. (2007). Evaluation of the adverse effects of oral firocoxib in healthy dogs. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 30(3), 218-223.

160) Soukup, J. & Lewis, J. (2019). Oral and maxillofacial Tumors, Cysts, and Tumor-like lesions. En: Lobprise, H.B., & Dodd, J.R. (2019) Wigg's Veterinary Dentistry: Principles and Practice. Ed. John Wiley & Sons, Hoboken, Cap. 7, pp. 131- 153.

161) Tremblay, C., Doré, M., Bochsler, P.N., & Sirois, J. (1999). Induction of prostaglandin G/H synthase-2 in a canine model of spontaneous prostatic adenocarcinoma. Journal of the National Cancer Institute, 91(16): 1398-1403.

162) Todd, A. J. (2010). Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. Nature Reviews Neuroscience, 11(12), 823-836.

163) Todoroff, R.J., & Brodey, R.S. (1979). Oral and pharyngeal neoplasia in the dog: a retrospective survey of 361 cases. Journal of the American Veterinary Medical Association, 175(6), 567-571.

164) Tsuda, M. (2019). Microglia-mediated regulation of neuropathic pain: molecular and cellular mechanisms. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 42(12), 1959-1968.

165) Vargas-Schaffer G. (2010). Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. Canadian Family Physician, 56(6):514-517.

166) Van den Beuken-van Everdingen, M.H.J., De Rijke, J.M., Kessels, A.G., Schouten, H.C., Van Kleef, M., & Patijn, J. (2007). Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. Annals of oncology, 18(9), 1437-1449.

167) Van Durme, C. M., Wechalekar, M. D., Buchbinder, R., Schlesinger, N., van der Heijde, D., & Landewé, R. B. (2014). Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. Cochrane Database of Systematic Reviews, (9).

168) Verhaert, L. (2010). Oral proliferative lesions in the dog and cat. European Journal of Companion Animal Practice, 20(3), 1-3.

169) Verstraete, F.J.M., Ligthelm, A.J., & Weber, A. (1992). The histological nature of epulides in dogs. Journal of comparative pathology, 106(2), 169-182.

170) Vos, J.H., & Van der Gaag, I. (1987). Canine and feline oral-pharyngeal tumours. Journal of Veterinary Medicine Series A, 34(1-10), 420-427.

171) Wallis, C., & Holcombe, L. J. (2020). A review of the frequency and impact of periodontal disease in dogs. Journal of small animal practice, 61(9), 529-540.

172) Webster, K., Cella, D., & Yost, K. (2003). The F unctional A ssessment of C hronic I llness T herapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. Health and quality of life outcomes, 1(1), 1-7.

173) Wiese, A. J., & Yaksh, T. L. (2015). Nociception and Pain Mechanisms. En: Gaynor, J.S. & Muir III, W.W. (2015) Handbook of Veterinary Pain Management. Ed. Elsevier, 3rd ed., Missouri, Cap. 2, pp.10-41.

174) Wingo, K. (2018). Histopathologic Diagnoses from Biopsies of the Oral Cavity in 403 Dogs and 73 Cats. Journal of veterinary dentistry, 35(1), 7-17.

175) Williams, L. E., & Packer, R. A. (2003). Association between lymph node size and metastasis in dogs with oral malignant melanoma: 100 cases (1987–2001). Journal of the American Veterinary Medical Association, 222(9), 1234-1236.

176) Woolf, C.J. (2010). What is this thing called pain? The Journal of clinical investigation, 120(11), 3742-3744.

177) World Health Organization. (1986). Cancer pain relief. World Health Organization. Geneva, 3, 42.

178) Yazbek, K. V., & Fantoni, D. T. (2005). Validity of a health-related quality-of-life scale for dogs with signs of pain secondary to cancer. Journal of the American Veterinary Medical Association, 226(8), 1354-1358.

179) Yoshida, K., Yanai, T., Iwasaki, T., Sakai, H., Ohta, J., Kati, S., Minami, T., Lackner, A.A., Masegi, T. (1999). Clinicopathological study of canine oral epulides. Journal of Veterinary medical Science, 61(8), 897-902.

180) Yoxall, A.T. (1978). Pain in small animals–its recognition and control. Journal of Small Animal Practice, 19(1-12), 423-438.

181) Zhou, J., Tang, Z., Gao, S., Li, C., Feng, Y., & Zhou, X. (2020). Tumor-associated macrophages: recent insights and therapies. Frontiers in oncology, 10, 188.

ANEXOS

ANEXO I: FORMULARIO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

FORMULARIO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Su mascota será invitada a formar parte del proyecto de maestría en salud animal de la Dra. Andrea Di Mateo denominado "Uso de Pregabalina o Firocoxib para el tratamiento antiálgico de dolor oncológico en perros (Cannis familiaris)". Dicho proyecto cuenta con la aprobación de la Comisión de Ética en el Uso de Animales de Fvet, UdelaR y está bajo la tutoría de la Profesora adjunta Nadia Crosignani, DMTV, MSc, PhD referente con experiencia en el área de dolor y cuidados paliativos de pequeños animales en nuestro país.

Actualmente la sobrevida de nuestras mascotas ha aumentado considerablemente gracias al desarrollo de métodos de diagnóstico precoz y empleo de terapéuticas más efectivas. Sin embargo, con el avance de la edad comienzan a aparecer enfermedades crónicas, progresivas y degenerativas como el cáncer, la osteoartrosis y la enfermedad renal que requieren nuestra especial atención como médicos veterinarios ya que son consideradas las principales causas de sufrimiento y deterioro de la calidad de vida tanto de nuestros pacientes como la de sus dueños.

Se estima que al menos el 50% de los pacientes veterinarios oncológicos sufrirá algún grado de dolor comparable al ser humano en intensidad y por lo tanto es nuestro deber ético y moral detectarlo y tratarlo adecuadamente en consecuencia.

Si bien se han publicado numerosos estudios de investigación sobre esta temática en medicina humana ocurre todo lo contrario en medicina veterinaria, donde las herramientas terapéuticas que disponemos para tratar el dolor oncológico son limitadas debido a la carencia de estudios sobre eficacia y seguridad de diversos fármacos analgésicos en perros y gatos por lo cual este proyecto resultara muy valioso para mejorar la calidad de vida y el bienestar de su mascota y de muchas otras en el país y en el mundo.

El siguiente proyecto tendrá una duración total de 21 días, comenzando por un examen clínico inicial y continuando con controles de seguimiento al día 7, 14 y 21 respectivamente en las instalaciones del Hospital veterinario de Facultad de veterinaria o en su defecto en el domicilio del paciente. Durante este periodo deberá administrarle a su perro según se indique:

- Firocoxib oral 5 mg/kg cada 24 hs + placebo oral cada 12 hs
- Pregabalina oral 4 mg/kg cada 12 hs + Firocoxib oral 5mg/kg

Ambos medicamentos son propuestos por la Organización Mundial de la salud (OMS) para su uso en el tratamiento del dolor oncológico leve a moderado en medicina humana y están aprobados y recomendados para su uso en dolor crónico en pequeños animales por la WSAVA (Asociación mundial de Veterinarios de pequeños animales) uno de los principales organismos internacionales referentes de la medicina veterinaria mundial.

Si su perro ya se encuentra recibiendo alguno de estos medicamentos o algún otro analgésico previo al estudio pasará por un periodo llamado de "lavado"

de 2 a 5 días de duración donde estos serán suspendidos y en su lugar se permitirán rescates con Dipirona 25 mg/kg hasta 3 veces al día si su mascota llegara a sentir dolor durante este período. Es importante aclarar que esta etapa es muy necesaria ya que elimina cualquier influencia previa que puedan tener estos fármacos sobre el dolor de su mascota. De no realizarse, los resultados obtenidos serán erróneos y no serán tenidos en cuenta para evaluar la eficacia analgésica de los fármacos en estudio.

Ya que nuestros pacientes no comunican lo que sienten con palabras para diagnosticar su grado de dolor y evaluar su calidad de vida nos valemos en gran medida de cuestionarios validados o escalas diseñadas para tales fines contestadas por sus propietarios que son los que conviven día a día y conocen a su mascota mejor que nadie. Usted deberá contestar cada 7 días tres de estas escalas muy simples que les serán explicadas con detalle y entrenado en su uso el primer día previo al inicio del proyecto. Estas consisten en una serie de preguntas estandarizadas que obedecen a cambios de comportamiento que una mascota con dolor podría presentar como dificultad para caminar, correr o saltar, dificultad para echarse o levantarse, dificultad para descansar en la noche, presencia de llantos, variaciones en el grado de sociabilización, dificultad para ir al baño y estado de hambre o sed, entre otras actividades.

Adicionalmente durante los controles clínicos, se podrán aplicar otras pruebas NO INVASIVAS para evaluar la mejoría de su mascota de manera objetiva. Estas pruebas no supondrán ningún disconfort o sufrimiento para la misma así como también se harán dos extracciones de sangre, una previo y otra al finalizar el estudio para evaluar función hepática, renal y variaciones en el hemograma sin costo alguno para usted.

Los efectos adversos reportados por el uso de estos fármacos son prácticamente inexistentes, siendo en su mayoría leves y pasajeros y comprenden la sedación, mareos, inestabilidad, náuseas, salivación, vómitos y diarrea. En caso de que su mascota padezca alguno de estos efectos deberá comunicárselo de forma inmediata al veterinario referente del proyecto por los medios de comunicación detallados al final de este consentimiento. Este evaluará a su mascota y determinará si es necesario interrumpir el proyecto o no. Del mismo modo usted podrá retirar a su mascota del estudio en cualquier momento si lo cree conveniente sin perjuicio alguno para usted y su mascota.

Se incluirán en este proyecto ÚNICAMENTE perros con tumores orales con un grado de dolor LEVE O MODERADO y EN NINGÚN MOMENTO estarán sin tratamiento analgésico o sin asesoramiento veterinario.

Al finalizar el proyecto su mascota seguirá siendo atendida por el equipo de dolor crónico y cuidados paliativos de la facultad de veterinaria, UdelaR si así lo desea.

Agradecemos su valiosa colaboración y siéntase libre de consultarnos ante cualquier duda por las siguientes vías de comunicación: celular 095735471 o correo electrónico la.landys@gmail.com o dolor.fvet.udelar@gmail.com

Fecha:

Yo (Nombre/Apellido) _____ CI: _____

tutor de (Nombre) _____ canino (sexo) _____

(edad) _____ (pelaje) _____ (identificación) _____

Autorizo su participación en el proyecto de maestría de la Dra. Andrea Di Mateo titulado: **"Uso de Pregabalina o Firocoxib para el tratamiento antiálgico de dolor oncológico en perros (Cannis familiaris)"** y declaro haber sido informado adecuadamente del mismo así como también haber entendido la relevancia que tiene este proyecto para la salud de mi mascota y la contribución a la medicina veterinaria mundial no percibiendo ningún beneficio económico por haber participado del mismo.

_____ _____

FIRMA DEL TUTOR **FIRMA DRA. DI MATEO**

ANEXO II: PLANILLA DE RESCATES ANALGÉSICOS

PLANILLA DE RESCATES ANALGESICOS

Proyecto de maestría: "Uso de Pregabalina o Firocoxib para el tratamiento antiálgico de dolor oncológico en perros (Canis familiaris)" Dra. Andrea Di Mateo

Usted podrá administrar a su mascota _____ NOVEMINA FUERTE _____ hasta 3 veces en el día como rescate analgésico si así lo considera en cualquier momento de proyecto. RECUERDE anotar en la siguiente planilla el o los días que realizó dichos rescates y con qué frecuencia. Ante cualquier duda comunicarse por las siguientes vías: celular 095735471 o correo electrónico la.landys@gmail.com

FECHA	NÚMERO DE RESCATES ADMINISTRADOS EN EL DÍA

<u>ANEXO III:</u> ESCALA COPS-C/F (COMPOSITE ORAL Y MAXILLOFACIAL PAIN SCALE CANINE/FELINE) TRADUCIDA

TRADUCCIÓN DE LA ESCALA COMPUESTA DE DOLOR ORAL Y MAXILO FACIAL CANINO Y FELINO (COPS-C/F ENG)

dellaRocca, G.; Di Salvo A.; Marenzoni, M.L; Bellezza, E.; Pastorino, G.; Monteiro, B. and Steagall,P.

Escala compuesta de dolor oral canino y felino (COPS-C/F ENG)

Cuestionario específico para el propietario

Primera Evaluación **Seguimiento**

Qué tipo de alimento le da a su mascota ?

Seco
Húmedo
Mixto

P1. Considerando el alimento que le da y en comparación al pasado, su mascota:

0 Está normal
1 Come más despacio
2 Come menos
3 Tiene algunos comportamientos inusuales (se retrae o se queja mientras mastica; deja caer el bocado mientras mastica; otros)
4 No come nada

P2. Ha notado algún cambio en el comportamiento de su mascota cuando se alimenta en comparación al pasado ?

0 Ningún cambio
1 Muestra interés en la comida pero luego de algunas mordidas se aleja de ella
2 Muestra menos interés en la comida
3 No está interesado en la comida

P3. Ha notado algún cambio en la voluntad de su mascota de interactuar/jugar con las personas u otras mascotas en comparación al pasado?

0 Ningún cambio
1 Menos activo de lo normal, pero aun con voluntad de interactuar/jugar
2 Deprimido, con menos voluntad de interactuar
3 Nervioso, ansioso, a veces agresivo hacia las personas/ otras mascotas
4 Ya no interactúa con las personas/otras mascotas; tiende a ocultarse o permanecer en su casilla

P4. Ha notado algún cambio en la higiene personal de su mascota (acicalado, lamido) en comparación al pasado?

0 Ningún cambio
1 Pasa menor tiempo higienizándose
2 No se higieniza (está sucio, el pelo esta desaliñado)

P5. Ha notado algún cambio en la actividad física/ movilidad de su mascota (correr, caminar, etc.) en comparación al pasado?

0 Ningún cambio
1 Menos voluntad de realizar actividad física
2 Se niega a realizar actividad física

P6. Ha notado la presencia de uno o mas de los siguientes comportamientos?

1 Gritos/gemidos
1 Aumento de la agresividad y/o nerviosismo
1 Evitar ser tocado alrededor de la nariz / boca
1 Tiene menos interés en juegos que involucren el uso de la boca (palitos de madera, juguetes, etc.)
1 A menudo se rasca la zona de la boca
1 Tiene dificultades para bostezar y/o abrir la boca
1 Produce más saliva y/o traga con más frecuencia
1 Mal aliento
1 Rechinar de dientes
1 Masticación sin comida en la boca

TRADUCCIÓN DE LA ESCALA COMPUESTA DE DOLOR ORAL Y MAXILO FACIAL CANINO Y FELINO (COPS-C/F ENG)

dellaRocca, G.; Di Salvo A.; Marenzoni, M.L; Bellezza, E.; Pastorino, G.; Monteiro, B. and Steagall,P.

Escala compuesta de dolor oral canino y felino (COPS-C/F ENG)

Cuestionario específico para el Veterinario

Primera Evaluación **Seguimiento**

P1. El animal está:

0	Animado, Feliz
1	Quieto
2	Indiferente al medio que lo rodea
3	Nervioso, ansioso, asustado
4	Deprimido, no responsivo a estímulos

P2. Al manipular la cavidad oral, el animal está:

0	Tranquilo, relajado
1	Mira a su alrededor
2	Trata de evitar la manipulación
3	Se queja
4	Gruñe/Sisea y/o intenta morder/arañar

P3. Durante la visita, observó cualquiera de los siguientes?

1	Ptialismo
1	Descarga Nasal
1	Resistencia/Dificultad en la apertura de la boca
1	Crepitación al manipular la articulación temporomandibular
1	Atrofia de los músculos maseteros/ temporales
1	Inflamación de los músculos maseteros/temporales
1	Asimetría o inflamación de la boca
1	Sensibilidad y/o aumento de la resistencia a la presión ocular

P4. Al examinar la cavidad oral, observó cualquiera de los siguientes ?

1	Acumulación de comida en la cavidad oral
1	Halitosis
1	Sangrado gingival espontaneo/ inducido
1	Fracturas dentales
1	Malformaciones dentales
1	Decoloración dental
1	Movilidad dental
1	Hipo calcificación o hipoplasia del esmalte
1	Hiperplasia gingival o presencia de tumores gingivales
1	Lesiones ulcerativas de la mucosa oral /lengua/paladar/encías
1	Fistulas maxilares o peri-cigomáticas
1	Fistulas gingivales o en la mucosa

ANEXO IV: ESCALA CORQ (CANINE OWNER-REPORTED QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE) TRADUCIDA

Escala CORQ (Cuestionario de Calidad de Vida informado por el propietario canino)

Fecha _____

Número de Ficha _____

Por favor marque el número de días en la pasada semana que aplique al comportamiento observado en su perro según las siguientes afirmaciones.

		Número de días en la pasada semana								
		NUNCA								TODOS LOS DIAS
V1	Mi perro tuvo falta de energía		0	1	2	3	4	5	6	7
C1	El apetito de mi perro disminuyó		0	1	2	3	4	5	6	7
C2	Mi perro se rehusó a levantarse		0	1	2	3	4	5	6	7
P1	Mi perro tuvo dolor o discomfort		0	1	2	3	4	5	6	7
V2	El tratamiento de mi perro interfirió con su placer por la vida		0	1	2	3	4	5	6	7
		NUNCA								TODOS LOS DIAS
C3	Mi perro disfruto estar cerca de mi		0	1	2	3	4	5	6	7
V3	Mi perro estuvo juguetón		0	1	2	3	4	5	6	7
C4	Mi perro mostró una cantidad normal de afecto		0	1	2	3	4	5	6	7
C5	Mi perro disfrutó ser acariciado		0	1	2	3	4	5	6	7
V4	Mi perro hizo sus actividades favoritas		0	1	2	3	4	5	6	7
P2	Mi perro durmió bien en la noche		0	1	2	3	4	5	6	7
V5	Mi perro actuó como es el mismo		0	1	2	3	4	5	6	7
		NUNCA								TODOS LOS DIAS
M1	Mi perro tuvo problemas para levantarse o acostarse		0	1	2	3	4	5	6	7
M2	Mi perro tuvo problemas para ir a pasear		0	1	2	3	4	5	6	7
M3	Mi perro se resbaló o perdió el equilibrio		0	1	2	3	4	5	6	7
C6	Mi perro no comió su comida habitual		0	1	2	3	4	5	6	7
M4	Mi perro tuvo problema en ponerse cómodo		0	1	2	3	4	5	6	7
		Número de dias en la pasada semana								

Por favor marque con una x en la línea que aparece debajo demostrando la calidad de vida general de su perro durante la semana pasada.

Peor calidad de vida imaginable — calidad de vida ideal