



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado

Quimioterapia metronómica: Un paso más en el
tratamiento oncológico veterinario

Metronomic chemotherapy : One step further in the
veterinary oncology treatment

Autor:

Silvia Jiménez Carbonell

Director:

M^a Carmen Aceña Fabián

Facultad de Veterinaria
2016

Índice

1.	RESUMEN.....	3
	1.1 Abstract.....	3
2.	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	4
3.	INTRODUCCIÓN.....	5
3.1	Quimioterapia.....	5
3.2	Mecanismo de acción de la quimioterapia metronómica.....	7
	3.2.1 Citotoxicidad selectiva hacia las células endoteliales.....	8
	3.2.2 Células endoteliales progenitoras circulantes.....	8
	3.2.3 Modulación de factores de crecimiento en la terapia metronómica.....	9
	3.2.4 Inmunología tumoral.....	9
3.3	Evolución en medicina humana.....	9
3.4	Aplicación en medicina veterinaria.....	11
3.5	Inhibidores de la tirosin kinasa.....	14
	3.5.1 Fármacos ITKs.....	15
	3.5.1.1 Toceranib (Palladia®).....	15
	3.5.1.2 Masitinib (Masivet®).....	16
3.6	Protocolos y manejo de fármacos.....	16
	3.6.1 Manejo de quimioterápicos.....	17
	3.6.2 Protocolos con quimioterapia metronómica.....	17
3.7	Toxicidad de fármacos quimioterápicos.....	19
	3.7.1 Supresión de la medula ósea.....	19
	3.7.2 Toxicidad gastrointestinal.....	20

3.7.3	Otros efectos adversos.....	21
4.	METODOLOGÍA.....	21
4.1	Caso 1.....	21
4.2	Caso 2.....	23
4.3	Caso 3.....	23
4.4	Caso 4.....	24
5.	DISCUSIÓN.....	24
6.	CONCLUSIONES.....	26
6.1	Summary.....	27
7.	VALORACIÓN PERSONAL.....	28
8.	AGRADECIMIENTOS.....	28
9.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
10.	ANEXOS.....	31
10.1	Anexo 1: Tabla 1.	
10.2	Anexo 2: Tabla 2.	
10.3	Anexo 3: Tabla 3.	
10.4	Anexo 4: Tabla 4.	
10.5	Anexo 5: Tabla 5 y tabla 6.	
10.6	Anexo 6: Tabla 7.	

1. RESUMEN

Este trabajo es una revisión bibliográfica actualizada, sobre la quimioterapia metronómica para el tratamiento de los tumores en la especie canina. En la metodología, se describen varios casos clínicos donde se pone en práctica la terapia metronómica para el tratamiento de diferentes tumores, en este caso concretamente, para hemangiosarcomas y tumores de mama.

La prevalencia de tumores en perros y gatos ha aumentado en los últimos años. Así mismo, en los últimos tiempos han aparecido nuevas modalidades terapéuticas, como la terapia metronómica o el uso de inhibidores de la tirosin quinasa o ITK que abren nuevas posibilidades.

La quimioterapia antiangiogénica metronómica consiste en la administración continua (a menudo a diario) de dosis bajas de quimioterapia usando monoterapia o combinaciones de fármacos. El objetivo de esta terapia es evitar el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos alrededor o dentro del tumor, con lo que se limitaría su desarrollo.

Los protocolos de terapia metronómica se componen del uso de citostáticos (los más utilizados son la ciclofosfamida y el clorambucilo) y anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

Palabras clave: quimioterapia metronómica, inhibidores tirosin quinasa (ITK), ciclofosfamida, clorambucilo.

1.1 Abstract

The ensuing dissertation is a revision of a wide up to date bibliography, about metronomic chemotherapy for the treatment of tumors in dogs. In the methodology, it is described several clinical cases to implement the metronomic therapy to treat different tumors, in this particular case, for hemangiosarcomas and breast tumors.

The prevalence of tumors in dogs and cats have increased in recent years. Furthermore, in recent times, new therapeutic modalities have appeared, such as metronomic therapy or the use of tyrosine kinase inhibitors or TKIs opening up new possibilities.

Antiangiogenic metronomic chemotherapy is given continuously (or daily) in low dose chemotherapy using single agent or drug combinations. The goal of this therapy is to prevent the growth of new blood vessels around or within the tumor, which would limit its development.

Metronomic therapy protocols are composed by the use of cytostatics (the most used are cyclophosphamide and chlorambucil) and anti-inflammatory drugs (NSAIDs) inhibitors ciclooxigenas -2 (COX-2).

Keywords: metronomic chemotherapy, inhibiting tyrosine kinase (ITK), cyclophosphamide, chlorambucil.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica del estado actual de las opciones terapéuticas en quimioterapia metronómica y como esta se puede aplicar en la clínica de pequeños animales.

El hecho de haber elegido este trabajo, sobre la quimioterapia metronómica, es porque considero que es un tema bastante desconocido en general, y novedoso, tanto por propietarios de mascotas como por veterinarios.

La terapia metronómica es un campo que está en continuo avance y considero muy interesante tener una idea de las novedades en el tratamiento de las neoplasias animales. Porque cada vez las mascotas tienen mejor calidad de vida, alargando su vida, y por consiguiente se quieren tratar de las enfermedades que puedan tener. Cada vez más, las enfermedades neoplásicas se consideran como una enfermedad crónica y por esto, hay que aportar un servicio veterinario de calidad y tener formación en nuevas metodologías y tratamientos para mejorar la calidad de vida del animal.

3. INTRODUCCIÓN

Este trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica del estado actual de las diferentes opciones de terapia médica en oncología de pequeños animales. Para ello, la base fundamental será la quimioterapia metronómica y como esta se puede aplicar en la clínica de pequeños animales.

El cáncer es una enfermedad que en los últimos años, ha aumentado su prevalencia en perros y gatos, ya sea por los nuevos métodos diagnósticos de esta enfermedad o por el creciente nivel de vida de estos animales y su mayor bienestar. El tratamiento de los tumores se ha convertido en un reto para la medicina veterinaria. Así mismo, en los últimos tiempos han aparecido nuevas modalidades terapéuticas, como la terapia metronómica o el uso de inhibidores de la tirosin quinasa o ITK que abren nuevas posibilidades (Ruano y del Castillo, 2013).

La oncología médica veterinaria durante décadas, se ha basado en la administración de las dosis máximas tolerables por el paciente, de fármacos citostáticos, seguidas de periodos de descanso para permitir la recuperación de los tejidos normales que se ven afectados por estos fármacos, esto es lo que hoy en día se conoce como quimioterapia (Clemente, 2013).

En este trabajo se citaran varios términos relacionados con la oncología veterinaria, que se irán definiendo a lo largo del trabajo, pero para empezar se deben tener un par de conceptos bien claros, como son la quimioterapia convencional y la quimioterapia metronómica.

3.1 Quimioterapia

La *quimioterapia convencional* consiste en la administración de agentes citotóxicos para eliminar células malignas de división rápida a una dosis máxima tolerada (MTD), la cual es bastante alta requiriendo un periodo de tiempo de descanso, que permita la recuperación de los tejidos normales afectados con el fin de disminuir el riesgo de presentación de efectos secundarios (Álvarez, 2012). Para ello, véase *tabla 1: Principales diferencias entre la quimioterapia tradicional y la quimioterapia metronómica*.

Los *citostáticos* son fármacos capaces de inhibir el crecimiento desordenado de las células, alteran la división celular y destruyen las células que se multiplican rápidamente. El efecto citotóxico no se limita solo a las células malignas sino que ejercen también su acción sobre los

tejidos de proliferación rápida, como piel, mucosas medula ósea, intestino, y otros. Los medicamentos citostáticos incluyen una serie de sustancias químicas, que se utilizan para el tratamiento de enfermedades neoplásicas, como terapia única o asociados a otras medidas como son cirugía, radioterapia, inmunoterapia. El buen resultado obtenido en el tratamiento de dichas patologías por estos fármacos ha provocado un aumento de su utilización en los últimos años (Tripp *et al.* 2011). Estos fármacos se utilizan según el tipo de tumor, y existen varios protocolos según el tipo de tumor, el estado del paciente y si se ha realizado o no cirugía.

La quimioterapia convencional, ha conseguido tasas de remisión altas en determinados tumores. La respuesta a la quimioterapia depende del número de células que hay en división en el tumor, obteniendo una menor respuesta en aquellos que tienen un bajo índice mitótico. Por otro lado los efectos adversos (gastrointestinales y mielosupresores) de estos tratamientos se deben a la alta tasa de células en división en estos tejidos de forma normal (Clemente, 2013).

En contraste a la quimioterapia en dosis altas, en los últimos años se ha investigado un nuevo enfoque de quimioterapia; *la quimioterapia antiangiogénica metronómica* que consiste en “la administración continua (a menudo a diario) de dosis bajas de quimioterapia usando monoterapia o combinaciones de fármacos” (Clemente, 2013, p. 101). El objetivo de esta terapia es “evitar el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos alrededor o dentro del tumor, con lo que se limitaría su desarrollo” (Clemente, 2013, p. 101). Este nuevo enfoque, no pretende tanto eliminar el tumor de forma directa, sino alterar la vascularización sanguínea que permite crecer al tumor (Clemente, 2013).

El creciente interés por la terapia metronómica reside en la “menor toxicidad de la misma, además que el coste económico es sensiblemente menor al de terapias convencionales y en algunos tipos de tumores, parece aumentar la esperanza de vida del paciente” (Ruano y del Castillo, 2013, p. 54). Para ello, véase *anexo 1: tabla 1* y también *tabla 1: Principales diferencias entre la quimioterapia tradicional y la quimioterapia metronómica*.

Tabla 1. Principales diferencias entre la quimioterapia tradicional y la quimioterapia metronómica.

QUIMIOTERAPIA TRADICIONAL	QUIMIOTERAPIA METRONÓMICA
Citotóxica	Antiangiogénica
Dosis máxima tolerada	Dosis bajas constantes
Periodos de descanso (toxicidad)	Tratamiento continuado. Largos periodos
Vigilancia estrecha, revisiones frecuentes	Baja toxicidad, menos revisiones

(Ruano y del Castillo, 2013, p. 54)

La quimioterapia es un tratamiento paliativo, pero no curativo, para los perros que padecen cáncer, ante todo debemos tener una premisa muy clara: tratar al paciente y no al tumor. Los tratamientos de quimioterapia para perros con cáncer suelen ser menos agresivos que en el caso de las personas. Su principal objetivo es el de frenar el proceso cancerígeno, al tiempo que se mantiene la *calidad de vida del animal* (Cartagena, 2011).

Con este fin, la quimioterapia se puede utilizar para reducir al mínimo el malestar causado por un tumor o para retrasar la progresión de la enfermedad. Para la mayoría (pero no todos) los tipos de tumores, el oncólogo proporcionará la información sobre la expectativa de vida media con y sin tratamientos (Cartagena, 2011).

3.2 Mecanismo de acción de la quimioterapia metronómica

El efecto inhibitorio sobre el proceso de angiogénesis tumoral ha sido el más estudiado hasta el momento. Hay varios mecanismos que contribuyan a la acción de la terapia metronómica, pero los aspectos antiangiogénicos de esta terapia resultan de tres factores principales.

- 1) La quimioterapia afecta a las células endoteliales de una manera más directa y selectiva en comparación con otras células y tipos de tejidos.
- 2) Las células endoteliales progenitoras derivadas de la médula ósea parecen ser dianas directas de la acción de la quimioterapia metronómica.
- 3) La quimioterapia modula los niveles de los factores de crecimiento angiogénicos e

inhibidores a favor de los últimos, y por tanto, influye indirectamente en el equilibrio angiogénico.

(Lara, 2012, p. 1)

3.2.1 Citotoxicidad selectiva hacia las células endoteliales

“Muchos quimioterápicos actúan como fármacos antiangiogénicos simplemente porque las células endoteliales que suministran sangre para el crecimiento del tumor son altamente proliferativas, mientras que la mayoría de vasos sanguíneos normales permanecen quiescentes” (Lara, 2012, p.2). Se han hecho varios experimentos con diferentes fármacos y los diversos efectos que se han obtenido “demuestran una sensibilidad intrínseca de las células endoteliales a dosis ultra-bajas de quimioterapia, y explican por qué los tejidos sanos pueden estar relativamente protegidos, mientras que los nuevos vasos sanguíneos del tumor son inhibidos selectivamente” (Lara, 2012, p. 2).

3.2.2 Células endoteliales progenitoras circulantes

Las células endoteliales progenitoras (CEPs) son derivadas de la medula ósea y son vitales para la angiogénesis tumoral. Las CEPs se movilizan desde la medula ósea para entrar en la circulación periférica e instalarse en las zonas puede haber angiogénesis (Lara, 2012).

Esto ocurre gracias a varias moléculas proangiogénicas como por ejemplo el factor de crecimiento endotelial vascular o *vascular endothelial growth factor* (VEGF), y por esto, “se consideran diana de las estrategias de tratamiento antiangiogénico que neutralizan estos factores de crecimiento” (Lara, 2012, p. 2).

Los niveles de CEPs disminuyen cuando se administra quimioterapia a altas dosis, pero vuelven a aumentar en el periodo de descanso. En cambio con la quimioterapia metronómica este aumento se puede evitar. “Esto ha sido demostrado usando ciclofosfamida de forma metronómica en modelos preclínicos con linfoma” (Lara, 2012, p.2). Las CEPs se pueden medir y cuantificar y se ha descrito un método de detección de CEP caninas que podría utilizarse como biomarcador en los ensayos veterinarios de quimioterapia metronómica (Lara, 2012).

3.2.3 Modulación de factores de crecimiento en la terapia metronómica

Se han realizado varios estudios en medicina humana demostrando “que la elevación del inhibidor de la angiogénesis endógeno TSP-1 (trombospondina) (proteína de secreción con capacidad antiangiogénicas) puede ser un efecto asociado con la dosificación de la quimioterapia metronómica” (Lara, 2012, p. 2). También en otros estudios se ha “monitorizado los niveles de VEGF en sangre durante la terapia, como un posible marcador de respuesta, pero los resultados han sido contradictorios” (Lara, 2012, p. 3). Se necesitan más ensayos y estudios clínicos. (Lara, 2012)

3.2.4 Inmunología tumoral

Otro mecanismo de acción que se le atribuye a la quimioterapia metronómica es el efecto inmunomodulatorio sobre las células inmunes que están en el microambiente tumoral. Los linfocitos T citotóxicos, linfocitos T-helper y linfocitos natural Killer pueden mediar respuestas para la destrucción de las células tumorales. Se ha demostrado que pacientes sanos tienen un nivel inferior de células T-reguladoras, que son las que influyen en estas respuestas inmunes (Lara, 2012). “La *ciclofosfamida* a dosis bajas produce una reducción en el número de células T-reguladoras y se cree que de esta forma contribuye a la restauración del mecanismo inmune antitumoral” (Lara, 2012, p.3).

3.3 Evolución en medicina humana

La quimioterapia metronómica en animales tiene su origen en la aplicación de esta en medicina humana. La idea de que controlando la angiogénesis se puede controlar el crecimiento tumoral tiene alrededor de 40 años (Clemente, 2013). Folkman (1972, cit. en Clemente, 2013,) propuso una hipótesis que defendía varios puntos que se han ido demostrando con el paso del tiempo, estos puntos son:

- ✓ Un tumor no puede crecer más de 3-4 mm si no es capaz de generar nuevos vasos sanguíneos que lo alimenten.
- ✓ Para que la angiogénesis se produzca en el tumor, éste debe secretar una sustancia a la que llamaron “factor de angiogénesis tumoral”, y si se podía bloquear esta sustancia, se controlaría su crecimiento.
- ✓ Por último, defendió que este tipo de tratamiento no llevaría a la cura

completa, pero mantendría el tumor en volúmenes pequeños, pasando de una enfermedad mortal a una enfermedad crónica.

(p. 101-102)

A lo largo de los años, se han hecho varios descubrimientos y una importante investigación en el campo de la oncología para que estas ideas formaran parte de estudios científicos y se pudieran desarrollar estudios clínicos con varios fármacos antiangiogénicos. “El primer factor que se identificó fue el “factor de crecimiento de los fibroblastos” (FGF) y el “factor de crecimiento del endotelio vascular” (VEGF)” (Clemente, 2013, p. 102). Después, se fueron describiendo otras moléculas angiogénicas y antiangiogénicas, sus receptores y los mecanismos de acción y la manera de medirlas. Con estos hallazgos se pudo demostrar que a mayor nivel de angiogénesis, mayor agresividad del tumor, aumentando la necesidad de descubrir cómo evitar esta angiogénesis (Clemente, 2013). Es interesante ver que el proceso no es exclusivo de tumores sólidos, sino que puede afectar también a tumores “líquidos” como las leucemias o mieloma múltiple (Clemente, 2013; Pérez *et al.*, 1997). Se descubrió que en estos tumores los pacientes mostraban “altos niveles de sustancias pro-angiogénesis en suero y orina, así como alta vascularización en la medula ósea, por lo que empezaron a estudiarse enfoques antiangiogénicos como parte de su tratamiento” (Clemente, 2013, p. 102).

Durante mucho tiempo se habían usado en oncología fármacos y terapias que afectaban a la célula tumoral, pero ahora se sabe que también se afectaba de manera indirecta la formación de nuevos vasos. Con esto, lo que se ha buscado son nuevos protocolos y dosis adecuados para optimizar este efecto antiangiogénesis (Browder *et al.*, 2000; Klement *et al.*, 2000). Otros estudios realizados por Klement *et al.* (2000, cit. en Clemente, 2013) demostraron como dosis bajas de fármacos citostáticos inhibían el crecimiento de las células endoteliales, sin afectar a células tumorales (p.102). Para demostrar esto, realizaron varios estudios con diferentes fármacos y su efecto entre ellos. Se investigó la combinación de vinblastina a dosis bajas más un agente antiangiogénico, y también, se probó con ciclofosfamida a dosis bajas. Estos estudios revelaron que la combinación de fármacos era más eficaz que si se hacía monoterapia (Browder *et al.*, 2000; Clemente, 2013). Finalmente, un tercer artículo publicado por Hanahan *et al.* (2000) denominaron a estos protocolos como *quimioterapia metronómica*, nombre que se sigue utilizando hoy en día (Clemente, 2013).

Otro estudio realizado por Masferrer *et al.* (2000, cit. en Clemente, 2013) ha demostrado la

influencia de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) en la angiogénesis tumoral, y como su inhibición podía controlar el crecimiento tumoral, pasando los inhibidores COX-2 a formar parte de los protocolos antiangiogénicos (p.102). En este estudio se observó que la inhibición del crecimiento del tumor tenía lugar de forma dependiente de la dosis, teniendo mejor respuesta cuando esta se incrementaba. También compararon la respuesta de un inhibidor de la COX-1 y otro de la COX-2, viendo que el inhibidor de la COX-1 no tenía ningún efecto, sin embargo el inhibidor de la COX-2 mostró una actividad dosis-dependiente en la actividad antiangiogénica sin efectos secundarios (Clemente, 2013).

El efecto antiangiogénico ha sido el principal efecto que demostraba la eficacia de la terapia metronómica pero se ha demostrado que hay otros mecanismos que intervienen en el proceso. Como ya se ha señalado anteriormente, esta terapia parece estimular el sistema inmunológico disminuyendo la cantidad de linfocitos T reguladores (Treg) en el microambiente tumoral. Estos linfocitos controlan a los linfocitos citotóxicos frenando la respuesta inmunitaria contra el tumor (Clemente, 2014).

La disminución de la respuesta del sistema inmune contra las células tumorales, se da porque los linfocitos T reguladores, inhiben la función de otro tipo de linfocitos los (los CD8, los CD4 y los NK "Natural Killer"). En los tumores el número de linfocitos T reguladores esta incrementado en la sangre y en el microambiente del tumor. Por tanto, este aumento significa una mayor progresión del tumor y una menor respuesta al tratamiento (Clemente, 2013).

En medicina humana está demostrada la eficacia de los *fármacos antiangiogénicos* usados como monoterapia, pero principalmente se combinan con la quimioterapia convencional. Porque las dosis máximas toleradas matan a las células tumorales, pero movilizan ECP (células precursoras del endotelio), y estas son tratadas con terapia antiangiogénica para no dar tiempo a estas células precursoras que colonicen el tumor. Hay muchos fármacos que se utilizan para estas terapias o incluso algunos son tratamientos de otras patologías pero se ha demostrado de forma secundaria su efecto antiangiogénico (Clemente, 2013).

3.4 Aplicación en medicina veterinaria

"En medicina veterinaria la evidencia disponible es casi anecdótica, y la mayoría de los datos son extrapolados de medicina humana" (Clemente, 2013, p.103). Esto se debe a que hay pocos estudios publicados sobre la eficacia de la quimioterapia metronómica en perros (limitados en

cuanto al número de pacientes y al diseño de dichos estudios). Los principales estudios sobre quimioterapia metronómica se han hecho en tumores refractarios a tratamientos convencionales, que sugieren que la terapia metronómica tiene un efecto estabilizador en las neoplasias quimioresistentes. Este efecto se considera un beneficio clínico importante, y más si le sumamos la escasa toxicidad y el bajo coste económico (Ruano y del Castillo, 2013). “Esto implica que aún falta mucha información sobre fármacos y dosis, y sobre en qué neoplasias se debe utilizar” (Ruano y del Castillo, 2013, p. 54).

Los protocolos de terapia metronómica descritos hasta el momento utilizan generalmente clorambucilo o *ciclofosfamida* a menudo en combinación con un *antiinflamatorio no esteroideo (AINE)*, debido a los efectos antiangiogénicos e inmunomoduladores de los AINE.

“El clorambucilo y la ciclofosfamida son agentes alquilantes que actúan mediante la unión cruzada del ADN después de la inserción de un grupo alquilo y se consideran no específicos del ciclo celular” (Dobson y Lascelles, 2014, p. 103-104).

El mecanismo de acción del clorambucilo, resumidamente, actúa como otros agentes alquilantes y debe ser metabolizado a la forma activa por el hígado. Se excreta como metabolitos e inactiva en la orina y las heces. La ciclofosfamida, actúa de la misma manera, pero se excreta principalmente a través del riñón (Dobson y Lascelles, 2014).

Existen varias publicaciones que explican el uso sobre el uso de diferentes citostáticos como la *ciclofosfamida* “(con dosis que oscilan entre los 12,5 mg/m² y los 25 mg/m² cada 24-48h), clorambucilo y lomustina; combinados o no con diferentes AINE (piroxicam, celecoxib)” (Ruano y del Castillo, 2013, p.54; Withrow *et al.*, 2013 p. 232).

Otros estudios revelaron que con una dosis de 12,5 mg/m² de *ciclofosfamida* al día no consiguieron una disminución vascular (medida como densidad de vasos sanguíneos en el tumor) y sin embargo la dosis de 15 mg/m² sí que evidencio actividad antiangiogénica en perros con sarcoma de tejidos blandos (Burton *et al.*, 2010; Clemente, 2013; Mitchell *et al.*, 2012). Al medir la cantidad de linfocitos T reguladores en sangre periférica. La dosis de 15 mg/m² su número disminuyo después de 28 días de tratamiento (Clemente, 2013). Este efecto aún está en investigación, pero la evidencia actual sostiene ciertamente su función de estimular la respuesta inmune anti-tumoral, precisamente por esto, y lo anteriormente mencionado la dosis de 15 mg/m² es la dosis que se utiliza actualmente (Lara, 2012).

La ciclofosfamida puede provocar en algunos pacientes, cistitis hemorrágica estéril, por esto, en varios estudios se plantea el uso del clorambucilo, ya que en los protocolos tradicionales, de dosis máximas tolerables, también se sustituye cuando la ciclofosfamida produce cistitis.

Leach *et al.* (2012 cit. en Clemente, 2013) expone que su uso en protocolos de dosis bajas y continuas (4 mg/m²/día) ha obtenido respuestas en diferentes tumores, en el 58% de los casos; hay un 47% de enfermedad estable y un 11% de remisión parcial o completa, todo esto con muy buena tolerancia y toxicidad leve (p. 103).

En otros estudios se utilizó lomustina a pequeñas dosis, que es también un agente alquilante como los anteriores.

Tripp *et al.* (2011 cit. en Clemente, 2013) nos explica que su uso a dosis de 2,84 mg/m² presentó toxicidad, principalmente gastrointestinal, hematológica y mielosupresión, lo que hizo que se interrumpiera el tratamiento en el 25 % de los casos. La tasa de respuesta biológica fue del 36% (30% enfermedad estable y 6% de remisión parcial) (p.103).

Acompañando a los fármacos citotóxicos, en la quimioterapia metronómica tenemos a los *antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)*. Su papel en la inhibición del tumor no se comprende aún en profundidad (Clemente, 2013). Según otros autores, existe cierta evidencia de que la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) con AINEs pueda tener un papel importante en la inhibición de la angiogénesis y supresión de la generación de células T reguladoras, por lo tanto, generalmente la quimioterapia metronómica implica el uso de agentes quimioterápicos a dosis bajas junto con algún AINE inhibidor de la COX-2 (Álvarez, 2012).

Una explicación del uso reiterado de los AINE en las terapias neoplásicas, es porque las isoenzimas COX intervienen en la conversión de ácido araquidónico (AA) en prostaglandinas (PG.).

Se ha demostrado que las prostaglandinas tienen un papel importante en la oncogénesis, y de estas la que mayor relación tiene con la carcinogénesis es la isoenzima COX2. “La PG2 induce la proliferación celular y la supervivencia celular inhibiendo los mecanismos de apoptosis. Además, las PG favorecen la angiogénesis mediante la producción de factores de crecimiento como el VEGF” (Ruano y del Castillo, 2013, p. 56).

Una posible combinación prometedora, que se encuentra bajo evaluación en medicina

humana y veterinaria, es utilizar terapia metronómica en conjunto con medicamentos antiangiogénicos específicos disponibles en el mercado, como los inhibidores de los receptores de tirosina quinasa (ITK) (Álvarez, 2012).

3.5 Inhibidores de la tirosin kinasa

“Un nuevo grupo de fármacos son los denominados inhibidores de la tirosin kinasa (ITK). Estas proteínas son receptores de factores de crecimiento que están presentes tanto en células tumorales como en células normales” (Clemente, 2014, p. 1). Estas moléculas facilitan la “comunicación de señales extracelulares al interior celular, mediando funciones de crecimiento, supervivencia, invasión y angiogénesis. Casi todas las células tumorales expresan un abanico de diferentes receptores de tirosin quinasa (RTK) que juegan papeles diferentes e importantes en la patogénesis neoplásica” (Lara, 2012, p. 1).

El receptor específico, en presencia del factor de crecimiento, favorece la división celular. Y sin este factor, el receptor debería estar en “reposo” (Clemente, 2014). “Sin embargo, algunas células tumorales presentan mutaciones en estos receptores que hacen que, incluso en ausencia del factor de crecimiento, el receptor este activado y con ello, la división celular constante” (Clemente, 2014, p. 1).

Bioquímicamente lo que ocurre es que los RTKs están conformados como monómeros que se homodimerizan o heterodimerizan en el momento en que se produce la unión con el factor de crecimiento, lo cual provoca que la molécula cambien su conformación permitiendo la fosforilación de residuos de tirosin en el dominio intracelular del receptor. Esta fosforilación desencadena una cadena de señales intracelulares que inducen la proliferación celular, desencadenando células tumorales (Lara, 2012).

En condiciones normales el factor de crecimiento se une al receptor y los RTK se activan. Pero, a veces se da una “activación inapropiada por una serie de mecanismos como: estimulación autocrina, las células tumorales producen ellas mismas el factor de crecimiento, sobreexpresión de RTK que lleva a la dimerización espontanea del receptor y mutaciones de los RTK” (Lara, 2012, p.2). Que provocan un cambio morfológico del receptor haciendo que exista una activación constante en la ausencia del factor de crecimiento. (Lara, 2012).

3.5.1 Fármacos ITKs

Existen bastantes fármacos en el mercado que actúan inhibiendo la cascada de señalización que se desencadena tras la activación de uno o varios RTK (Lara, 2012).

En medicina veterinaria los dos fármacos disponibles que están registrados para su uso en perros y que pueden ser utilizados en combinación con la quimioterapia metronómica son el toceranib fosfato (Palladia®) y masitinib (Masivet®) (Álvarez, 2012).

3.5.1.1 Toceranib (Palladia®)

En 2010 Palladia® (toceranib fosfato) se comercializó en Europa. Toceranib es una molécula que bloquea varios tipos de RTKs además de KIT. Algunos de ellos son el inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial (VEGFR), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), CSF-1, Flt-3 y probablemente Ret. (Lara, 2012).

Este fármaco es evidente que presenta un potencial de actividad antitumoral por su acción sobre VEGFR y PDGFR, aunque está comercializado para su uso en mastocitomas inoperables de grado II o III por su acción sobre el receptor KIT. (Lara, 2012).

En el prospecto de toceranib la dosis indicada es de 3.25 mg/kg en días alternos, dosis que puede ser reducida en fracciones hasta un mínimo de 2.2 mg/kg si aparecen efectos adversos en el paciente. Es importante saber que en el estudio clínico en fase I con Palladia los perros tratados con 2.5 mg/kg presentaron una respuesta biológica del 68% comparado con una respuesta del 60% a la dosis de 3.25 mg/kg (Lara, 2012, p.7).

Las conclusiones que se extrapolan de estos datos es que es razonable asumir que para muchos perros dosis más bajas de la propuesta en el prospecto pueden ser efectivas terapéuticamente, especialmente ya que se piensa que a dosis menores este fármaco puede presentar una menor toxicidad, haciendo que el tratamiento sea más constante sin necesidad de periodos de discontinuación y ayudando a que los propietarios que sigan las pautas de tratamiento prescritas. La administración de tres días por semana es bastante bien tolerada, ha demostrado efectividad terapéutica y permite la combinación con otras drogas como AINEs o ciclofosfamida (Lara, 2012).

3.5.1.2 Masitinib (Masivet®)

Masitinib, también es un ITK y está comercializado como Masivet® desde el 2008 en Europa. Para “su uso en mastocitoma grado II/III recurrentes o inoperables. Esta molécula ha sido

diseñada específicamente para optimizar su selectividad por los RTKs kit, PDGF, lyn, Fyn y Lck” (Lara, 2012, p.7).

Este fármaco bloquea un espectro más amplio de RTK, por lo que se considera que tiene una toxicidad menor que otros ITK. Fue diseñado para bloquear mastocitos y por esto su eficacia contra mastocitomas, pero también sirve como terapia para otras enfermedades. También se postula que podría ser beneficioso para otras neoplasias por su potencial antiangiogénico al bloquear PDGF y por inhibir la acción pro tumoral que pueden causar los infiltrados inflamatorios tumorales en neoplasias sólidas (Lara, 2012).

En la actualidad se están desarrollando varios ensayos clínicos evaluando la actividad del fármaco como monoterapia, comparando con su uso como terapia adyuvante de la quimioterapia (Clemente, 2013). Se han realizado estudios de la actividad in vitro de masitinib contra hemangiosarcomas caninos, observando que este antineoplásico es tiempo-dependiente de la concentración para inducir la apoptosis de las células en el hemangiosarcoma canino (Lyles, 2012). Otras investigaciones realizadas en líneas celulares derivadas de un tumor primario de sarcoma felino del punto de inyección inhibía significativamente la proliferación celular, ayudando así en el tratamiento de sarcoma asociado a puntos de inyección (SAPI) aunque se necesita seguir trabajando para determinar su óptima administración y su uso en terapias antineoplásicas (Lawrence, 2011).

3.6 Protocolos y manejo de fármacos

En el tratamiento de las neoplasias veterinarias se debe tener en cuenta que para obtener la máxima eficacia terapéutica, debemos siempre utilizar la dosis que cause el mínimo efecto tóxico y la máxima efectividad. Pero normalmente la máxima dosis efectiva de los quimioterápicos a menudo es la dosis tóxica, por esto las terapias no siempre tienen unos resultados completamente satisfactorios. Siempre debemos recordar que el fundamento de la quimioterapia es tratar al paciente y no al tumor, y por esto el tratamiento no debe ser peor el tratamiento que la enfermedad.

En veterinaria al igual que en medicina humana, existe un gran problema que es la disponibilidad o toxicidad de los fármacos, por ejemplo algunos de los fármacos usados en humana, en veterinaria son neurotóxicos o producen muchos efectos secundarios. Por ejemplo la ciclofosfamida que está disponible en grageas para personas, en una dosis baja, esa

misma presentación para perros equivale a una dosis alta, por lo que no se pueden utilizar las grageas comercializadas y es necesaria su reformulación (Clemente, 2013).

Las dosis en quimioterapia son muy ajustadas para prevenir al máximo los efectos secundarios, por esto se suelen administrar en función de la superficie corporal ya que la dosis se ajusta mejor disminuyendo el efecto toxico, que si se calcula por peso.

3.6.1 Manejo de quimioterápicos:

La mayoría de las drogas citotóxicas son carcinogénicas y algunas teratogénica. Además pueden ser muy irritantes y tener efectos nocivos locales al contacto con la piel o los ojos. Por esto, se debe minimizar al máximo la exposición a estas drogas y tener unas reglas de actuación bastante claras, que servirán tanto para el veterinario como para el propietario del animal. Las reglas o normas son: a) Los comprimidos, tabletas o capsulas no deben partirse ni abrirse. b) Se deben administrar con guantes y lavarse las manos tras la administración. c) Se debe evitar la manipulación de estos fármacos por mujeres embarazadas. d) Todo residuo en contacto la medicación se considera residuo citotóxico y debe ser recogido en contenedores especiales para ello. e) La orina, heces, saliva puede contener algún metabolito con lo que se debe tener precaución y limpiarse bien. (Cartagena, 2011; Dobson y Lascelles, 2014; Withrow *et al.*, 2013).

3.6.2 Protocolos con quimioterapia metronómica

En la tabla 2, se resumen los principales protocolos que se han utilizado en medicina veterinaria aplicando la quimioterapia metronómica. Véase *tabla 2. Protocolos de fármacos usados habitualmente*.

Tabla 2. Protocolos de fármacos usados habitualmente.

PROTOCOLO	DOSIFICACIÓN Y FRECUENCIA
1: Pioglitazona, ciclofosfamida, AINE*	Pioglitazona 1mg/Kg una vez al día Ciclofosfamida 15 mg/m ² una vez al día
2: Ciclofosfamida, AINE*	Ciclofosfamida 15 mg/m ² una vez al día
3 : Pioglitazona, clorambucilo, AINE*	Pioglitazona 1mg/Kg una vez al día Clorambucilo 2 mg/m ² cada 48 horas
3: Clorambucilo, AINE*	Clorambucilo 4- 5 mg/m ² una vez al día o cada 48h
4: Toceranib, AINE*	La dosis que actualmente se está usando de Toceranib es 2.5 mg/Kg 3 veces por semana (lunes, miércoles y viernes) alternada con el AINE (martes, Jueves y sábado)
5: Toceranib, clorambucilo, AINE*	Toceranib 2.5 mg/Kg cada 48 horas (lunes, miércoles y viernes). Clorambucilo 4-5 mg/m ² (martes, jueves y sábado) AINE (dosis recomendada)
5: Toceranib, ciclofosfamida, AINE*	Toceranib 2.5 mg/Kg cada 48 horas. (Lunes, miércoles y viernes). Ciclofosfamida 15 mg/m ² (martes, jueves y sábado) AINE (dosis recomendada)
6: Pioglitazona, ciclofosfamida	Pioglitazona 1mg/Kg una vez al día. Ciclofosfamida 15 mg/m ² una vez al día.

(Álvarez, 2012; Clemente, 2013; Withrow et al., 2013).

Además, la dosis del AINE varía dependiendo de qué AINE se utilice.

Estos protocolos pueden variar mínimamente según el estado del paciente y el clínico responsable del caso. “Se recomienda realizar hemograma, bioquímica sanguínea y urianálisis a las 2 semanas y posteriormente cada 4 a 6 semanas” (Álvarez, 2012, p. 2).

En el anexo 2: tabla 2, se exponen los protocolos de quimioterapia metronómica con agentes alcalinizantes, para los diferentes tipos de tumor que pueden ser utilizados.

3.7 Toxicidad de fármacos quimioterápicos

Cuando un animal doméstico va a ser sometido a un tratamiento quimioterápico, los propietarios deben estar muy bien informados de lo que va a suponer este tratamiento, ser claros con ellos, y estar concienciados de los beneficios que puede aportar pero, también, de los posibles efectos adversos, el coste y el tiempo de dedicación a lo largo del tratamiento (Withrow *et al.*, 2013).

“Muchos fármacos quimioterápicos pueden causar efectos adversos agudos o a largo plazo, relacionados con el tratamiento” (Dobson y Lascelles, 2014, p. 94). Para ello, se han desarrollado varios estudios sobre la máxima dosis tolerable *maximun tolereted dose* (MTD), para poder precisar la dosificación de los fármacos para que puedan ejercer el máximo efecto y ser lo menos tóxicos posible (Withrow *et al.*, 2013).

Muchos de los pacientes oncológicos son de edad avanzada con lo que pueden estar presentes varias enfermedades al mismo tiempo. Para animales con enfermedad renal o hepática o incluso en animales obesos, es necesario el ajuste de las dosis de los fármacos y el tratamiento debe ser abordado de manera conservadora (Withrow *et al.*, 2013).

Las intoxicaciones más habituales que pueden afectar a los pacientes veterinarios son las que se exponen a continuación.

3.7.1 Supresión de la medula ósea

La medula ósea es sensible a los efectos tóxicos de la quimioterapia por su alta fracción de crecimiento y tasa mitótica. Debido que el tiempo de transito de la medula ósea normal y la vida media circulatoria de cada línea celular son diferentes, normalmente se produce primero neutrocitopenia, seguida de trombocitopenia (Dobson y Lascelles, 2014, p. 94-95).

La neutropenia es el efecto toxico limitante de dosis de muchos agentes quimioterápicos. Es habitual una neutropenia leve y frecuentemente no es un problema clínico, pero una neutropenia grave sí que puede suponer un riesgo para la vida del animal, ya que puede estar complicada por una sepsis. El mínimo neutropénico con la mayoría de los fármacos se produce a los 7-10 días, aunque cada paciente muestra una cierta variabilidad, ya que depende del fármaco, de la dosis, de la vía de administración y el tiempo transcurrido desde el tratamiento (Dobson y Lascelles, 2014).

Es necesario monitorizar al paciente con un recuento sanguíneo completo (CBC) antes de cada

tratamiento de quimioterapia. El tratamiento debe ser aplazado si el recuento de neutrófilos es inferior a $2.0 - 2.5 \times 10^9/l$. En la mayoría de los casos de neutropenia leve, los recuentos se incrementan en 3-4 días y el tratamiento puede ser continuado. Los pacientes con recuentos superiores a $1.5 \times 10^9/l$ no suelen presentar síntomas, pero deben ser monitorizados para poder detectar cualquier deterioro de su condición (Dobson y Lascelles, 2014). A veces se pueden administrar antibióticos de forma profiláctica para evitar infecciones. En el caso que se produce una neutropenia significativa después de la quimioterapia, la siguiente dosis (una vez que el recuento se estabilice o sea suficientemente alto para continuar el tratamiento) debería reducirse un 20-25% (Dobson y Lascelles, 2014; Withrow *et al.*, 2013). Es imprescindible una intervención temprana y agresiva, porque la mayoría de pacientes que presentan “fiebre y neutropenia responden al tratamiento, pero hay una pequeña proporción que mueren” (Dobson y Lascelles, 2014, p. 96).

En el caso de la trombocitopenia asociada a la quimioterapia raramente es significativa desde el punto de vista clínico y no tiene lugar frecuentemente con hemorragia. “Si el recuento es $< 50 \times 10^9/l$, se puede retrasar la administración de fármacos que suprimen la función de la médula ósea hasta que el recuento vuelva a incrementarse” (Dobson y Lascelles, 2014, p. 96).

3.7.2 Toxicidad gastrointestinal

El problema más frecuentemente observado por los propietarios son alteraciones gastrointestinales, anorexia, vómitos y diarreas, en diferentes intensidades. “Dentro de las 6-12 horas post-administración del fármaco puede haber vomito agudo, pero normalmente no se da hasta las 24-48 horas después de la administración o incluso más tarde” (Dobson y Lascelles, 2014, p.96). La mayoría de los fármacos quimioterápicos causan emesis tardía. El mecanismo de acción de la náusea y el vómito inducidos por la quimioterapia es complejo. Básicamente, se da por la activación de quimiorreceptores del cerebro que pueden ser activados directamente por la quimioterapia o por sustancias liberadas de células en otra parte del intestino (Dobson y Lascelles, 2014).

El tratamiento de las alteraciones gastrointestinales inducida por la quimioterapia depende de la gravedad con la que este afectado el paciente. En síntomas leves generalmente se soluciona con pautas básicas de problemas gastrointestinales y administrando un antiemético. En problemas graves, se debe recurrir a terapias antieméticas más severas e incluso al apoyo con

fluidos intravenosos, para corregir los desequilibrios electrolíticos y las pérdidas de fluidos ocasionadas. En estos casos puede estar indicado recurrir a un tratamiento antiemético profiláctico o una reducción de la dosis de quimioterapia (Dobson y Lascelles, 2014).

3.7.3 Otros efectos adversos

A parte de las intoxicaciones ya mencionadas anteriormente, hay otros efectos secundarios de los tratamientos de quimioterapia como son la alopecia, la extravasación de agentes quimioterapéuticos, las reacciones alérgicas, la intoxicación cardiaca, la cistitis, la nefrotoxicidad, la neurotoxicidad, el síndrome de lisis tumoral agudo y la intoxicación pulmonar (Dobson y Lascelles, 2014).

Todos los posibles efectos secundarios derivados de tratamientos con fármacos quimioterápicos han sido estandarizados en este trabajo Veterinary cooperative oncology Group¹: common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1.1, redactado en consenso por el Grupo de Oncología Veterinaria cooperativa (VCOG), publicado en 2011.

4. METODOLOGÍA

La metodología propuesta para este trabajo es una revisión bibliografía y el seguimiento de casos clínicos con tratamientos de quimioterapia metronómica del Hospital Veterinario de Zaragoza (HVUZ). Estos casos consisten en diferentes ejemplos de neoplasias en los que se ha utilizado esta opción terapéutica.

4.1 Caso 1

Datos del paciente: Gollum es un perro macho entero de 12 años de edad (2004), de raza Golden Retriever y pesa 40 Kg.

Historia clínica: Gollum acudió al hospital y se realizó una ecografía y se observó líquido libre abdominal, derrame pericárdico con taponamiento cardiaco y un nódulo heterogéneo en la punta de la aurícula derecha. Se valoró que pudiera ser un hemangiosarcoma de aurícula

¹ <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-5829.2011.00283.x/abstract>

derecha. Se realizó pericardiectomía con toma de muestras (biopsia) de la masa de la aurícula derecha (AD). El diagnóstico histopatológico era pericarditis y *hemangiosarcoma de aurícula derecha*.

Se propuso quimioterapia, que es lo que recomienda la bibliografía para el tratamiento de este tipo de tumor. Se pueden utilizar varios protocolos basados en el empleo de doxorubicina (fármaco de elección) sola o combinada con ciclofosfamida y/o vincristina, que sería un protocolo VAC: Doxorubicina: 30 mg/m². IV. Día 1; Ciclofosfamida: 50 mg/m². PO. Días 3, 4, 5 y 6; Vincristina: 0.5 mg/m² IV Días 8 y 15; El ciclo se repite el día 22, y se hicieron 4 ciclos.

En la ecocardiografía se decidió retirar la doxorubicina del tratamiento, porque es cardiotoxica y afecta a la contractibilidad del corazón. Puesto que el animal tenía un problema de contractibilidad cardiaca, y anemia se hizo un tratamiento específico para mejorar la funcionalidad cardiaca y mejorar los recuentos hematológicos. El tratamiento consistía en Vetmedin® (Pimobendan) y Normovite antianémico (Heptagluconato ferroso + fólico ácido).

El tratamiento quimioterápico se empezó el día tres del ciclo con la ciclofosfamida que también se administraría vía oral los días 4, 5, y 6. El día 8 se administró la vincristina. Se fueron realizando hemogramas de control para controlar el hematocrito y la serie blanca, puesto que con estos tratamientos suelen disminuir su concentración.

El animal seguido con el tratamiento quimioterápico hasta su finalización, pero cuando se empezó el ciclo 4 se volvió a repetir la ecocardiografía para el control del corazón. En la cual se observó mejoría, y se decidió introducir la doxorubicina, y realizarse los 4 ciclos de doxorubicina.

Al final de los ciclos se decidió pasar a terapia metronómica con ciclofosfamida a 15 mg/m² /PO/día. (Ciclofosfamida capsulas de 15 mg). El animal mostró alteraciones digestivas como algún vómito y diarreas, se recetó tratamiento para los problemas gastrointestinales. También parece que presentó problemas dermatológicos a raíz de la administración de ciclofosfamida, se dio tratamiento dermatológico, para evitar la hipersensibilidad a algunos componentes de la quimioterapia.

El animal sigue con el tratamiento de ciclofosfamida desde el 12/01/2016 (ahora prácticamente 6 meses) y también se va controlando la función cardiaca con ecocardiografía y revisiones en el cardiólogo. Gollum tiene un tiempo de supervivencia total (TST) de un año.

4.2 Caso 2

Datos del paciente: Pulgar es un perro macho no castrado de 9 años de edad (2007), de raza Beagle.

Historia clínica: acudió al hospital remitido, se realizó ecografía abdominal y se observó una masa heterogénea localizada en abdomen medio (lado derecho) con un tamaño de al menos 12 cm y con zonas cavitarias. También se encuentra líquido libre en abdomen y reacción inflamatoria de la grasa y del peritoneo. Se hizo laparotomía exploratoria con esplenectomía. El diagnóstico histopatológico era un *hemangiosarcoma de bazo*, se procedió a un tratamiento de quimioterapia convencional con un protocolo VAC. Que consistían en: Día 1: doxorubicina 30 mg/m² IV; Día 3, 4, 5 y 6: ciclofosfamida 50 mg/m² PO; Día 8 Y 15: vincristina 0.5 mg/m² IV y 4 ciclos de tratamiento.

El animal acudía los días que tocan tratamiento a la consulta y se han ido haciendo revisiones clínicas del paciente y hemogramas. Los valores analíticos en las primeras semanas del tratamiento disminuyeron ligeramente, pero después se estabilizaron. A mitad de tratamiento Pulgar presentó algún vómito esporádico se dio tratamiento para los vómitos y se solucionó. Finalmente se acaban los 4 ciclos del protocolo VAC, sin complicaciones y se procede a seguir el tratamiento con quimioterapia metronómica con ciclofosfamida a 15 mg/m² PO. El paciente empezó el tratamiento de metronómica el día 26/01 y lo continúa hasta ahora, prácticamente 6 meses con el tratamiento. El TST de Pulgar son 8 meses.

4.3 Caso 3

Datos del paciente: Muna es una hembra, cruce de Husky de 16 años (2004)

Historia clínica: La paciente acude al hospital por historial previo de un tumor ocular. En el 2015 le encuentran una masa en la mama inguinal izquierda de 9.5 cm que ha crecido rápidamente en el último mes. Anteriormente, en 2013, fue operada de la cadena mamaria derecha, que resultaron ser, todas lesiones benignas. Se realizó cirugía de la cadena mamaria izquierda. El tumor que se extrajo fue un *carcinoma sólido con criterio de malignidad alto*, con gran posibilidad de recidivar o metástasis. Al cabo de un mes, el animal volvió a la consulta con otro bulto en la misma zona donde se extirpó el anterior. Se realizó PAF (punción con aguja fina) e impronta sobre la lesión. La citología fue compatible con una recidiva del tumor mamario anterior. Se planteó tratamiento quirúrgico, pero podría ser que no diera resultado y

volviera a crecer, o de quimioterapia que podía detener el crecimiento pero no llegar a desaparecer.

Se optó por la quimioterapia con un protocolo de: mitoxantrona 5 mg/ m² cada 3 semanas IV y ciclofosfamida metronómica a 15 mg/ m² cada 24 horas PO. Durante el tratamiento el animal estuvo bien, pero el bulto iba creciendo, se hicieron revisiones con hemogramas de control, ecografía abdominal y placas de tórax. El nódulo aumento considerablemente de tamaño, llenándose de líquido, que se debía vaciar. Finalmente se decido por eutanasiar en Abril. La paciente ha estado con el tratamiento de quimioterapia durante 5 meses. En la necropsia no se observaron lesiones metastásicas.

4.4 Caso 4

Datos del paciente: Lula es una perra hembra de 11 años (2005) de raza Gos d'Atura.

Historia clínica: Lula presentaba varios lipomas y un posible tumor de mama en la cuarta mama derecha se recomendó cirugía pero el propietario decidió observar evolución porque el nódulo mamario parecía estable. Al cabo aproximadamente de dos meses apareció una zona caliente, inflamada y endurecida en la cadena derecha y se realizó la mastectomía derecha. El resultado del estudio histopatológico de la biopsia fue de un carcinoma micropapilar de alto grado de malignidad. De hecho, a los 10 días de la cirugía Lula se presentó en la consulta con una nueva masa en la cadena mamaria contralateral con aspecto de carcinoma inflamatorio de mama (endurecimiento, edema, eritema incluso hematoma). Se realizó una PAF y el resultado fue compatible con carcinoma mamario, posible metástasis del extirpado en la otra cadena mamaria. Se propuso tratamiento con ciclofosfamida 15 mg/m² cada 24 horas y firocoxib a 5 mg/Kg cada 24 horas. En la revisión de un mes después, el tumor de mama se ha reducido notablemente. Tras 4 meses Lula continúa con el tratamiento y sin novedades.

5. DISCUSIÓN

En todos los casos que se han presentado se ha utilizado la quimioterapia metronómica, normalmente después de otros tratamientos, y no como tratamiento único. El objetivo de estos tratamientos es el control de la neoplasia y la calidad de vida del paciente, que en todos

los casos ha sido fundamental para elegir un tratamiento u otro. En el anexo 1, tabla 1 se muestran los tiempos de supervivencia para los diferentes tumores y los tratamientos que se han utilizado (*Véase anexo 1, tabla 1*).

En el primer caso, de Gollum que tenía un hemangiosarcoma de aurícula derecha, el tratamiento de elección según la bibliografía es el quirúrgico, aunque los periodos de supervivencia solo con cirugía son cortos (de 3-4 meses), por esto se recomienda la quimioterapia adyuvante postoperatoria con protocolos que contienen doxorubicina prolonga la supervivencia (hasta doce meses) incluso con presencia de metástasis, de los perros enfermos (Hammer y Couto, 1990). Los protocolos más eficaces, y que en este caso son los que han utilizado son los VAC a base de doxorubicina, vincristina y ciclofosfamida (Álvarez, 2011).

El segundo caso, Pulgar también presentaba un hemangiosarcoma, pero en este caso de bazo. El tratamiento de elección para este tipo de tumor, como ya se ha mencionado anteriormente es la cirugía, una esplenectomía, seguido de tratamiento quimioterápico. Una vez que la quimioterapia haya sido finalizada se recomienda administrar terapia antiangiogénica como mantenimiento con quimioterapia metronómica (Withrow *et al.*, 2013).

El tiempo de supervivencia de los animales con hemangiosarcoma varía mucho dependiendo del grado del tumor y de la presencia o no de metástasis. Según el sistema TNM (tumor primario, ganglios linfáticos regionales, metástasis); *véase anexo 3: tabla 3*. Se establecen diferentes grados, pero también influye el tipo de tratamiento utilizado. Por ejemplo, los perros tratados solo con esplenectomía tienen un tiempo medio de supervivencia *medial survival time* (MST) de 19 a 86 días. Pero los animales tratados con esplenectomía y quimioterapia estos tiempos aumentan de 141- 179 días (Withrow *et al.*, 2013). Los tiempos de supervivencia medio para el hemangiosarcoma canino se recogen en el anexo 4: tabla 4 (*véase anexo 4: tabla 4*).

Todo y así, el MST, puede variar relativamente según la bibliografía consultada. En el libro de Withrow *et al.* están perfectamente explicados los MTS e incluso los intervalos medios libres de enfermedad, *median disease-free interval*, (DFI) porque según el tipo tumor, estadiaje y otros factores asociados, pueden hacer variar los tiempos de supervivencia.

El tercer y cuarto caso, de Muna y Lula, respectivamente. Las dos tenían tumores de mama, carcinomas malignos. Los carcinomas solidos son más invasivos y suelen metastatizar, el

pronóstico para este tipo de tumor es reservado (Dobson y Lascelles, 2014, p. 351). Estos tumores también se clasifican según estadiaje TMN), (véase *anexo 4: tabla 4*). Según la bibliografía el tratamiento de elección es el quirúrgico, marcado por el estadio clínico y el grado histológico. También se recomienda la quimioterapia adyuvante según tipo y grado histológico de malignidad (Withrow *et al.*, 2013).

Pero en el caso de Lula, que se sospechó de un carcinoma inflamatorio de mama, según la bibliografía es en el único caso que no se recomienda la cirugía, por su elevada malignidad. Los tumores inflamatorios de la glándula mamaria son altamente agresivos y suelen presentarse como un tumor de rápido crecimiento con ulceración, edema y eritema. El tratamiento generalmente es un cuidado paliativo (Cronin, 2010). En este caso se recomiendan protocolos de quimioterapia neoadyuvante y antiinflamatorios para mejorar la calidad de vida y la supervivencia del animal (Alenza, 2000).

Los pronósticos en los tumores de mama dependen de muchos factores como son el estadio clínico el tamaño del tumor, la presencia o no de metástasis, la edad, la dieta y peso corporal, el grado de invasión y ulceración, la histopatología, la actividad hormonal y los márgenes quirúrgicos entre otros.

Los efectos del grado tumoral en el porcentaje de supervivencia total en perras con cirugía se muestran en la tabla 5 y 6 del *anexo 5* (véase *anexo 5*).

El tiempo promedio de supervivencia para los perros con sarcomas de la glándula mamaria de cualquier tipo es corto, por lo general entre 9 y 12 meses (véase *anexo 6: tabla 7*). En el caso de los tumores inflamatorios el tiempo de supervivencia se reduce de uno a dos meses (Cronin, 2010).

6. CONCLUSIONES

Una vez realizada la metodología y la discusión, se exponen a continuación las conclusiones del presente trabajo en relación a los objetivos.

- La terapia metronómica, aún se considera como un tipo de terapia bajo investigación y son necesarios más estudios clínicos para lograr un mejor entendimiento sobre el mecanismo de acción, combinación de fármacos, establecimiento de dosis, respuesta en tipos específicos de neoplasias y efectos adversos.

- La terapia metronómica supone una opción de tratamiento razonable a bajo coste para según qué tipos de neoplasias cuando otras modalidades de tratamiento no son eficaces, no se encuentran disponibles.
- La terapia metronómica puede ser un buen complemento de otras terapias en el caso del hemangiosarcoma, y los animales mantienen una buena calidad de vida. En los casos estudiados se han obtenido tiempos medios de supervivencia que exceden los tiempos de supervivencia dados en bibliografía, de hecho todavía siguen con vida en buenas condiciones
- En los casos de tumores de mama de alto grado de malignidad evaluados, los tiempos de supervivencia son bajos, aunque uno de ellos sigue con la terapia metronómica con un TSM de 4 meses, y todo parece indicar que la evolución es favorable.

6.1 Summary

Once the methodology and discussion has been carried out, the findings of the present study are set out below in relation to the objectives.

- The metronomic therapy is still considered as a type of therapy under investigation and more clinical studies are needed to gain a better understanding of the mechanism of action, combination of drugs, establishment of doses, response in specific types of neoplasms and adverse effects.
- The metronomic therapy is a reasonable and a low cost treatment for some types of malignancies when other treatment modalities are not effective, or are not available.
- The metronomic therapy can be a great addition to other therapies in the case of haemangiosarcoma, animals maintain a good quality of life. The cases being studied have been obtained a median survival times which exceed the survival times given in the literature. In fact they are still alive and in good conditions.
- In breast cancers cases with high grade malignancy which have been evaluated, the survival times are low. Although one of them is still with metronomic therapy with a TSM 4 month and it seems to indicate that the evolution is favorable.

7. VALORACIÓN PERSONAL

La elección de este trabajo ha sido porque el mundo de la oncología veterinaria me interesa mucho, y considero que es un tema de gran actualidad y no demasiado conocido por el estudiante de veterinaria, ya que a lo largo de la carrera damos una pincelada. El hecho de haber hecho este trabajo me ha servido para profundizar en la quimioterapia, sobretodo en la quimioterapia metronómica, y ver las diversas opciones terapéuticas que existen para el tratamiento de los tumores en nuestras queridísimas mascotas, que hoy en día cada vez más forman parte del entorno familiar y su salud y bienestar es muy importante.

Según mi opinión cualquier profesional del ámbito veterinario de la clínica de pequeños animales debe conocer las novedades terapéuticas para poder asesorar y tratar a sus pacientes de la manera más adecuada posible, dentro de las posibilidades que existen y que tanto propietarios como veterinarios sean capaces de asumir.

También destacar que en cuanto a conocimiento académico, la realización de este trabajo me ha servido para tener claro cómo realizar una revisión bibliográfica y saber elegir y descartar la información más importante y relevante. A parte, de adquirir nuevos conocimientos sobre quimioterapia metronómica y todo lo que supone la formación de tumores y como poder tratarlos.

8. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradecer al Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza poder utilizar sus casos clínicos sobre neoplasias y tratamientos con quimioterapia metronómica para poder realizar la metodología y la parte más práctica de este trabajo y poder demostrar con ello, que hay muchas neoplasias que se pueden tratar con quimioterapia metronómica, pero que cada caso se tiene que estudiar por separado y es muy difícil comparar casos y sus resultados.

En segundo lugar, agradecer a la Dra. Carmen Aceña Fabián por haberme ayudado a decidirme por este tema y por su ayuda en realización de este trabajo, con su apoyo y dedicación para que saliera adelante, pese a la poca información que hay al respecto.

Finalmente quiero agradecer a mi familia y seres queridos que han estado hay en todo momento, para que al final este trabajo de fin de grado se hiciera realidad y así poder completar mi formación en la carrera de Grado de Veterinaria.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alenza, M. D., Pena, L., Castillo, N. D., & Nieto, A. I. (2000). Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. *Journal of Small Animal Practice*, 41(7), 287-291.
- Álvarez, B.F, MVZ, MSc, DACVIM. (2011). Hemangiosarcoma canino. Disponible en: <http://oncologiavet.blogspot.com.es/2011/04/hemangiosarcoma-canino.html>
- Álvarez, B.F, MVZ, MSc, DACVIM. (2012). Quimioterapia metronómica. Disponible en: <http://oncologiavet.blogspot.com.es/2012/06/quimioterapia-metronomica-la.html>
- Arus, J. (2008). Farmacología y cirugía mamaria. Tumores mamarios, protocolo AMVAC 2008 (Extracto de ponencias y comunicaciones, VETMADRID. Disponible en: <http://vetandpet.blogspot.com.es/2008/03/tumores-mamarios-protocolo-amvac-2008.html>
- Browder, T., Butterfield, C. E., Kräling, B. M., Shi, B., Marshall, B., O'Reilly, M. S., & Folkman, J. (2000). Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer research*, 60(7), 1878-1886.
- Burton, J. H., Mitchell, L., Thamm, D. H., Dow, S. W., & Biller, B. J. (2011). Low-Dose Cyclophosphamide Selectively Decreases Regulatory T Cells and Inhibits Angiogenesis in Dogs with Soft Tissue Sarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(4), 920-926.
- Cartagena J.C. (2011). *Oncología veterinaria: Manuales clínicos por especialistas*. Zaragoza: Servet.
- Clemente, P. (2013). Quimioterapia antiangiogénica metronómica. AVEPA (Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales). *Clin.Vet. anim*, 33 (2): 101-106
- Clemente, P. (2014). Terapia metronómica e inhibidores de la tirosin kinasa en oncología felina. GEMFE (Grupo de Estudio de Medicina Felina de España).
- Cronin, K. L. (2010). Recomendaciones actuales para los tumores de las glándulas mamarias en los perros. Disponible en: <http://www.vetpraxis.net/2010/06/18/recomendaciones-actuales-para-los-tumores-de-las-glandulas-mamarias-en-los-perros/>
- Del Castillo, N., Del Portillo, I. (2014). Revisión del hemangiosarcoma canino. *Argos*. 155, 46. Disponible en: <http://argos.portalveterinaria.com/noticia/10415/articulos-archivo/revision-del-hemangiosarcoma-canino.html>

Dobson, J. M., & Lascelles, B. D. X. (2014). *Manual de oncología en pequeños animales* 3ª edición. Barcelona: Ediciones.

Hammer, A. S., & Couto, C. G. (1990). Adjuvant chemotherapy for sarcomas and carcinomas. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 20(4), 1015-1036.

Lara, A. (2012). La terapia metronómica en oncología veterinaria. *XI Congreso de Especialidades Veterinarias de Córdoba*. GTA (Grupos de Trabajo de AVEPA).

Lara, A. (2012). Uso de los inhibidores de la tirosin kinasa en oncología veterinaria. *XI Congreso de Especialidades Veterinarias de Córdoba*. GTA (Grupos de Trabajo de AVEPA).

Lawrence, J., Saba, C., Gogal, R., Lamberth, O., Vandenplas, M. L., Hurley, D. J., ... & Turek, M. (2012). Masitinib demonstrates anti-proliferative and pro-apoptotic activity in primary and metastatic feline injection-site sarcoma cells*. *Veterinary and comparative oncology*, 10(2), 143-154.

Lyles, S. E., Milner, R. J., Kow, K., & Salute, M. E. (2012). In vitro effects of the tyrosine kinase inhibitor, masitinib mesylate, on canine hemangiosarcoma cell lines. *Veterinary and comparative oncology*, 10(3), 223-235.

Mitchell, L., Thamm, D. H., & Biller, B. J. (2012). Clinical and Immunomodulatory Effects of Toceranib Combined with Low-Dose Cyclophosphamide in Dogs with Cancer. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2), 355-362.

Ruano, R. Del Castillo, N. (2013). Quimioterapia metronómica en medicina veterinaria. *Argos* 159, 54-56.

Tripp, C. D., Fidel, J., Anderson, C. L., Patrick, M., Pratt, C., Sellon, R., & Bryan, J. N. (2011). Tolerability of metronomic administration of lomustine in dogs with cancer. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(2), 278-284.

Vail, D. M., Michels, G. M., Khanna, C., Selting, K. A., & London, C. A. (2011). Common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats (v1. 1) – a Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG) consensus document. *Veterinary and comparative oncology*, 3-30. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-5829.2011.00283.x/abstract>