

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO  
FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**



**INFLUENCIA DEL PERIODO NADIR EN EL PROTOCOLO  
QUIMIOTERAPICO DE VINCRISTINA SULFATO EN *Canis  
familiaris* CON TUMOR VENEREO TRANSMISIBLE**

**TESIS para optar el título de: MEDICO  
VETERINARIO ZOOTECNISTA  
MARIA KATHERIN PAREDES GUZMAN  
TRUJILLO, PERU**

**2014**

La presente tesis ha sido revisada y aprobada por el siguiente jurado

-----  
Med Vet. Mg. César Leopoldo Lombardi Pérez  
PRESIDENTE

-----  
Ms. Carmen L. Marín Tello  
SECRETARIO

-----  
Med. Vet. José Luis Villena Suárez  
VOCAL

-----  
Med. Vet. Ms. Francisco A. Carvajal Mestanza  
ASESOR

## DEDICATORIA

Con mucho amor a Dios por estar siempre a mi lado poniendo el conocimiento para cada paso que doy.

A mis padres y hermanos que siempre estuvieron a mi lado en los buenos y malos momentos.

## **AGRADECIMIENTO**

A mis padres Gilmer Paredes y Diana Guzmán; hermanos Henry, Cinthya Paredes Guzmán por recordarme siempre que Dios es mi mejor guía, a mi cuñada Cynthia Julca por ayudarme en la búsqueda de casos.

A mi asesor el Doctor Francisco Carvajal Mestanza por su apoyo durante todo el proceso de investigación, al Doctor Galo Mogollón

A mis amigos Paulo Gayoso, André Iglesias, Jhonatan Meléndez Bernabé, Manuel Hidalgo, Angel Rodriguez Carolina Valverde, Gisel Mendoza, por acompañarme y ayudarme en la aplicación de los tratamientos realizados

## ÍNDICE

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN .....	1
II.- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	3
2.1. Tumor Venéreo Transmisible .....	3
2.2. Quimioterapia.....	5
2.3. Vincristina sulfato .....	6
2.4. Normas de manejo seguro de los quimioterápicos citotóxicos.....	13
III. MATERIALES Y MÉTODOS .....	16
3.1. Lugar de ejecución.....	16
3.4. Variable Independiente .....	17
3.5. Variable Dependiente.....	17
3.6. Análisis Estadístico .....	17
IV. RESULTADOS.....	18
V. DISCUSIÓN .....	23
VI. CONCLUSIONES.....	26
VII. RECOMENDACIONES.....	27
VIII. BIBLIOGRAFÍA .....	28-29
IX. ANEXOS .....	31

## ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro N°:	Página
1. Recuento de Leucocitos en el protocolo quimioterápico de vincristina sulfato .....	18
2. Valores diferenciales de leucocitos en el protocolo quimioterápico de vincristina sulfato .....	19
3. Recuento de Neutrófilos en el protocolo quimioterápico de vincristina sulfato .....	20
4. Recuento de eritrocitos en el protocolo quimioterápico de vincristina sulfato .....	22
5. Recuento de Plaquetas en el protocolo quimioterápico de vincristina sulfato .....	22

## INDICE DE FIGURA

Figura N°	Página
1. Variación de neutrófilos segmentados.....	20
2. Variación de neutrófilos abastionados.....	21

## ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo N°:	Página
1. Pruebas T Student para muestras relacionadas de los protocolos quimioterápicos de Vincristina Sulfato .....	32
2. Prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas protocolos quimioterápicos de vincristina sulfato .....	33
3. Encuesta.....	34-36
4. Toxicidades habituales causadas por vincristina sulfato .....	37
5. Preguntas y respuestas sobre los pacientes con cáncer.....	38
6. Nivel de conocimiento sobre el uso de vincristina sulfato.....	39
7. Nivel de conocimiento en el uso de vincristina sulfato.....	40
8. Signos paraneoplásicos.....	41
9. Fotos de campo .....	42-45
10. Valores de los hemogramas realizados – aplicación basal .....	46
11. Valores de los hemogramas realizados – Segunda aplicación.....	47

## RESUMEN

La presente investigación muestra la influencia del periodo nadir a través de la evaluación de hemogramas durante el protocolo quimioterapéutico con vincristina sulfato ( $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ ) vía endovenosa a 16 caninos portadores de tumor venéreo transmisible (TVT) de la ciudad de Trujillo. Luego de la aplicación basal (día 0) del citostático, al día 7 se evidencia disminución de leucocitos (75%), eosinófilos (81%), monocitos (50%) y eritrocitos (62%), valores no necesariamente por debajo de lo normal, pero que indican el punto más bajo en el que llegaron en ese momento (periodo nadir). Hallazgo frecuente fue neutropenia tras la primera y segunda aplicación (75%), los linfocitos y trombocitos evidenciaron incremento de 62% y 81% respectivamente.

Se concluye que el protocolo quimioterapéutico es dependiente del periodo nadir y de la disminución hematológica es ocasionada por la administración del fármaco.

## ABSTRACT

This research shows the influence of nadir period through the evaluation of hemogrammes during chemotherapy protocols using vincristine sulfate (0.03mg / kg) via intravenous to 16 dogs undergoing transmissible venereal tumor (TVT) of the city Trujillo. After the basal application (day 0) of cytostatic, by day 7 it was found the diminishing levels of leukocytes (75%), eosinophils (81%), monocytes (50%) and erythrocytes (62%), values that although not under the normal range, indicate the lower point that they passed in that moment (nadir period). A frequent result, after first and second application was neutropenia (75%), lymphocytes and thrombocytes increased their levels by 62% and 81% respectively.

As a conclusion, the chemotherapy protocol is dependent of the nadir period, and decrease in hematologic levels is caused by the use of the drug.

## I. INTRODUCCIÓN

La frecuencia de enfermedades en animales de compañía está constituida por diversas enfermedades, entre ellas, las neoplasias. El 98% de médicos veterinarios de la ciudad de Trujillo reportan una frecuencia de neoplasias de una o más por mes (Anexo 6), entre ellas el 74% corresponde a tumor venéreo transmisible (TVT) debido a la implantación tumoral a través del contacto sexual y a la expansión de la neoplasia Cohen (1973) citado por De la Sota, P. y *col.*; (2004).

La aplicación de agentes antineoplásicos como la quimioterapia con vincristina sulfato para el control de TVT es muy eficaz teniendo un grado de remisión de 70 a 90% (Ortega y *col.*, 2007) disminuyendo de manera completa o parcial el tamaño de la masa tumoral, advirtiéndose siempre al cliente que este tratamiento no garantiza la curación sino la remisión (Chun, 2014). El 75.4% de los veterinarios de la localidad de Trujillo utilizan Vincristina Sulfato vía intravenosa para tratar TVT (Anexo 7).

El uso de agentes citotóxicos está asociado a efectos nocivos para el paciente como para el médico veterinario cuando no se aplica de manera apropiada la preparación, administración, defecación y micción (Belloti y *col.*, 2009). El 89.1% de médicos veterinarios de la ciudad de Trujillo utilizan algún medio de protección como guantes de látex, mascarillas y en menor proporción mandil, un 58.2% previenen la eliminación de heces o micción de los animales que han sido tratados dando un margen de 48 horas después de la aplicación (Anexo 7).

Es importante el estudio de los valores hematológicos debido a que son células que se encuentran en constante división

(Calvagna, 2010), no se aprecian alteraciones en la serie roja, sin embargo en la serie blanca se observa, leucopenia, linfopenia, neutropenia y en algunas ocasiones trombocitopenia, que no alcanzaron los límites críticos del nadir (Flores y *col.*, 2000). En la localidad de Trujillo sólo un 52.7% de médicos veterinarios solicitan hemograma previo al tratamiento y un 32.7% monitorean a través de hemogramas a sus pacientes. Por otro lado, el 69.1% de médicos veterinarios en Trujillo desconoce la presentación del periodo nadir en células hemáticas tras la aplicación de vincristina sulfato (Anexo 7), en tal sentido, esta investigación se enfocó en determinar el periodo nadir provocado por Vincristina Sulfato.

## II.- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 1.1. Tumor Venéreo Transmisible

Enfermedad neoplásica (Tricca, 2004), también conocido como sarcoma infeccioso, granuloma venéreo, linfosarcoma transmisible (De La Sota y *col.*, 2004), sarcoma de Sticker (Salamanca y *col.*, 2008) este nombre se le atribuye debido al médico veterinario Alemán llamado Anton Sticker(1861 - 1944) quien entre los años 1902 y 1905 llevo a cabo estudios extensivos sobre la naturaleza de este tumor en el Instituto Frankfurt am Main dirigido por Paúl Ehrlich; éste tumor no correspondería a ningún tipo de célula del perro que hubiera sufrido una transformación maligna aun cuando hay trabajos que postulan que sería de origen histiocitario (Flores y *col.*, 2000),pues se ha encontrado que las células de TVT comparten un inmunofenotipo con los histiocitos, lo cual fue interpretado originalmente como un rastro de su probable origen celular; sin embargo, evidencias recientes indican que las células de TVT son leucocitos no maduros con linaje mielóide (Ramirez y *col.*, 2010), estudios cariogenéticos refuerzan la teoría del trasplante de células viables en TVT, ya que las células del perro presentan un número diploide de cromosomas igual a 78 y las células tumorales un número haploide de cromosomas, en el rango de 57 a 59 cromosomas (Flores y *col.*, 2000).

El Tumor venéreo transmisible (TVT), forma parte del grupo “Tumor de células redondas”, no solo se presenta en caninos, sino que se ha observado transmisión en coyotes, lobos, chacales y zorro rojo, los más afectados son perros de las zonas de clima tropical y subtropical (Salamanca y *col.*, 2008).

El TVT se encuentra en la mucosa del tracto reproductivo de la hembra (generalmente en vulva y vestíbulo vaginal) y en el pene en el caso de los machos (De La Sota y *col.*, 2004), siendo la transmisión de macho a hembra y viceversa por medio del coito (Ortega y *col.*, 2003), siendo la principal vía de transmisión (Tricca, 2004), en animales del mismo sexo la vía de transmisión es por medio del lamido, exfoliación y trasplante de células neoplásicas siendo esta una vía de transmisión para la mucosa nasal u oral, durante una mordedura, rascado o lamido de los genitales afectados por lo cual también se han diagnosticado en zonas extra genitales, la implantación del tumor se ve facilitada por la presencia de cualquier lesión en la mucosa o por pérdida de su integridad (Ortega y *col.*, 2003), el período de incubación fluctúa entre los 2 y 6 meses, al cabo de los cuales, se observa una masa tumefacta pequeña, que luego crece e invade los tejidos circundantes (Tricca, 2004).

Macroscópicamente el tumor suele caracterizarse por ser una masa blanda multilobulada sangrante con forma de coliflor, friable, que puede estar ulcerada e infectada y, en muchos casos, con apariencia necrótica (Grandez y Miguel de Priego, 2011).

El diagnóstico definitivo se logra por medio de examen físico y hallazgos citológico de células exfoliadas obtenidas por medio de isopados, raspados, o improntas del tumor, el tratamiento más efectivo es la quimioterapia y la droga que se utiliza con mejores resultados es el Sulfato de Vincristina (De La Sota y *col.*, 2004).

Factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF). Es secretado por células endoteliales, fibroblastos, macrófagos, y células neoplásicas. Es un estimulador primario de la proliferación y diferenciación de las CFU comprometidas en el linaje de neutrófilos (Sáez y Palomo., 2005)

Además es un potente activador de neutrófilos maduros, favoreciendo la fagocitosis y quimiotaxis

## 1.2. Quimioterapia

La quimioterapia es una alternativa válida y difundible en el tratamiento de diversos cuadros oncológicos, pero su utilización implica adquirir un conocimiento del fármaco, aplicar estrictas medidas de seguridad en la preparación de los productos. Idealmente todas las preparaciones deberían realizarse en cabinas de seguridad biológica o cabinas de flujo laminar de tipo II, de no existir esto son muy útiles los dispositivos específicos de reconstrucción y administración de agentes quimioterápicos, un ejemplo es el sistema Phaseal® que son dispositivos desechables que permiten preparar y suministrar el medicamento sin riesgo de goteo ni nebulización, y por tanto minimizando el riesgo de exposición (Belloti y *col.*, 2009), eliminar responsablemente los desechos y estar preparados para la presentación de accidentes durante su aplicación (Martin, 2009).

El grado de toxicidad en la mascota varía de acuerdo con el nivel de destrucción tumoral, la condición sistémica de la malignidad, los cambios en el metabolismo y la competencia del sistema inmune (Calpa y *col.*, 2010). Los agentes quimioterápicos son usados para la remisión, inducción, intensificación, y consolidación de la terapia (Fernández, 2001).

La remisión de la masa tumoral es obtenida cuando todas las evidencias clínicas del tumor han desaparecido, la intensificación es el proceso en el cual los agentes quimioterápicos son introducidos para eliminar cualquier resto de célula cancerosa resistente, mientras que la

consolidación es la fase del tratamiento en el cual diferentes drogas son administradas después de la remisión para lograr mantener al paciente en esta etapa (Fernández, 2001).

Durante el desarrollo de la quimioterapia el signo clínico de sangrado deja de producirse en promedio a los 3-4 días después de haber recibido la primera dosis de vincristina (Flores y col., 2000).

### **2.3. VINCRISTINA SULFATO**

Es un fármaco antineoplásico, antimicrotúbulos, proveniente de un alcaloide de la planta *Cantharanthus roseus* (*Vinca rosea*) que se produce de forma natural (Botana y col., 2002), conocida de antigua data en la medicina popular, mientras se realizaban estudios de su efecto en la diabetes mellitus, se descubrió que producía en las ratas una granulocitopenia y una mielosupresión en cuanto investigaciones posteriores mostraron fracciones del alcaloide con actividad citotóxica frente a una neoplasia linfocítica en ratones (Flores y col., 2000); el grado de remisión que causa éste quimioterápico es de 70 a 90% (Ortega y col., 2007); llegó al mercado en la década de los sesenta (Botana y col. 2002).

#### **2.3.1. Mecanismo de acción**

Éste agente citostático actúa durante la mitosis como agente dependiente de la fase M, bloqueando la formación del huso mitótico y causando acumulación de células en mitosis (Valiñas, 2001; Botana y coll., 2002, Lanore y Delprat, 2004 y Maddison y col., 2004).

Se unen a dímeros  $\alpha$ - $\beta$  de tubulina, impidiendo su polimerización y por lo tanto bloqueando la formación de microtúbulos (Maddison y col., 2004), siendo la formación del huso acromático imposible, en el mejor de los casos el huso esta desorganizado, lo que conduce a un bloqueo de la mitosis con interrupción del ciclo en metafase

(Lanore y Delprat, 2004). Los microtúbulos participan en muchas otras funciones, algunos tipos de movimientos celulares, la fagocitosis y otros, lo que explica algunos de los otros efectos de la vincristina (Flores y *col.*, 2000) como por ejemplo originar efectos celulares como inhibición de la fagocitosis, defecto del transporte de axonal (responsable de la neurotoxicidad) y modificación del transporte de proteínas (Lanore y Delprat, 2004).

### 2.3.2. Farmacocinética

La distribución del fármaco después de la administración intravenosa es rápida y amplia, cuando se distribuye en los tejidos la vincristina presenta una unión estrecha pero reversible a las proteínas plasmáticas, la cantidad que atraviesa la barrera hematoencefálica es mínima y no se detecta el fármaco en LCR, se desconoce si aparece en la leche (Botana y *col.*, 2002; Maddison y *col.*, 2004).

Vincristina sulfato se une a las proteínas plasmáticas, concentrándose en las plaquetas (Flores y *col.*, 2000) dado que las plaquetas y los megacariocitos son ricos en tubulina, la vincristina tiene afinidad por éstas células y éste mecanismo se considera responsable del incremento de la liberación de plaquetas de la médula ósea tras la aplicación de éste, tiene mayor afinidad de unión con las plaquetas que la vinblastina y como consecuencia posee ventajas teóricas sobre ésta en el manejo de la trombocitopenia (Maddison y *col.*, 2004); y en menor proporción en los leucocitos y los eritrocitos. Siendo inmunosupresora, aunque menos que otros agentes. Se usan en el tratamiento de trombocitopenia inmunomediada.

Vincristina se distribuye rápidamente en la bilis, ocasionándose su concentración máxima entre 2 y 4 horas después de la inyección IV rápida, después de la inyección las concentraciones séricas

descienden de forma trifásica; la semi vida terminal oscila entre 10.5 y 15.5 horas, el metabolismo más amplio probablemente se produzca en el hígado aunque se desconoce el mecanismo exacto (Botana y *col.*, 2002).

El metabolismo hepático y la excreción biliar rápida son seguidos por la excreción fecal del 70% del fármaco administrado (Maddison y *col.*, 2004) eliminándose de éste porcentaje a las 24 horas el 70% en las heces y 10% en la orina (Botana y *col.*, 2002).

### 2.3.3. Vía de administración y dosis

La vía de administración es la intravenosa, con dosis que oscilan entre 0.5 - 0.75 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (Maddison y *col.*, 2004; Gonzales., 2008) se calculan en base a la superficie corporal, porque la irrigación a los órganos base de la activación, metabolismo, desintoxicación y excreción, como son hígado y riñón , está más relacionada con la superficie corporal que con el peso, los animales de pequeño peso tienen una superficie corporal mayor a los de talla grande (Flores y *col.*, 2000) se realiza una vez por semana o de acuerdo al protocolo empleado (Maddison y *col.*, 2004).

### 2.3.4. Efectos adversos

Debido a los efectos sobre las células de división rápida, vincristina puede causar mielosupresión sin embargo este efecto es raro, excepto cuando se administra el fármaco en el límite de dosis más alto (Botana y *col.*, 2002), por lo contrario Maddison y *col.*, (2004) menciona que vincristina no causa mielosupresión cuando se emplea como único agente en perros pero si ocasiona signos paraneoplásicos gastrointestinales, anorexia poco frecuente, vómitos en los perros.

Ciertas razas, especialmente los collies y otras razas pastores, se consideran en riesgo de toxicidad excesiva de medicamentos

contra el cáncer que son transportados activamente por la bomba (P-gp) de p-glycopro-teín (por ejemplo, alcaloides de la vinca, doxorubicina, dactino-mycin y los taxanos), estas razas tienen una alta frecuencia de una mutación de línea germinal del alelo MDR1. Esta mutación disminuye la excreción de las drogas quimioterápicas de la P-gp sustrato, llevando mayor exposición al paciente (Vail, 2009).

#### 2.3.4. Neurotoxicidad

La vincristina sulfato puede causar neuropatía periférica que suele producir estreñimiento que responde bien a los laxantes, si se deja de usar la droga pueden revertirse los efectos en un período de meses dependiendo de la gravedad de los mismos (Belloti *y col.*, 2009)

Vincristina, fluorouracilo y cisplatino han sido reportadas como drogas causantes de neurotoxicidad en animales propiciando generalmente una neuropatía periférica (Fernández, 2001).

##### 2.3.4.2. Toxicidad Gastrointestinal

Vincristina puede producir íleo paralítico (especialmente en gatos), se manifiesta con inapetencia, anorexia, dolor abdominal o estreñimiento, a veces, solamente con inapetencia, suele ser auto limitante y más frecuente a altas dosis, si se sospecha de esta toxicidad reducciones en la dosis, sustitución por vinblastina o discontinuación es recomendada (Lara, 2009).

Fármacos proquinéticos como la metoclopramida pueden prevenir o revertir esta toxicidad (Fernández, 2001).

##### 2.3.4.3. Toxicidad Dermatológica

Habitualmente consiste en un retraso en el crecimiento del pelo y con hiperpigmentación ocasional. Los caniches y los kerry blue

terriers pueden desarrollar alopecia total. Más grave es la producción de necrosis tisular perivascular en los animales en los que ha sido inyectado un producto vesicante y se ha extravasado (Belloti y *col.*, 2009).

#### 2.3.4.4. Toxicidad Hematológica.

La mielosupresión es el efecto adverso más común asociado a la quimioterapia (Belloti y *col.*, 2009), sin embargo este efecto es raro excepto cuando se administra vincristina sulfato en el límite de dosis más alto (Botana y *col.*, 2002), el extremo superior de la gama de dosis (0,7-0,75 mg/m<sup>2</sup>) puede convertir en ocasiones a los pacientes neutropénicos 4-7 días después de la administración (Blackwood, 2008).

Flores y *col.*, (2000) menciona que con relación a los efectos hematológicos que causa vincristina en 19 caninos afectados con TVT evaluados antes de la quimioterapia, un alto porcentaje presentó variaciones en la serie blanca: leucocitosis (42,10%), neutrofilia (52,63%), desviación a la izquierda leve (31,57%), eosinofilia (31,57%), monocitosis (21,05%), Willard y *col.*, 2004 menciona que la monocitosis es un hallazgo esperable en enfermedades inflamatorias, supurativas, hemorrágicas, en una menor proporción de pacientes se observó leucopenia (5,26%), linfopenia (15,78%), eosinopenia (10,52%) y neutropenia (5,26%), en observaciones realizadas sobre el recuento plaquetario los individuos que cursaban con trombocitopenia correspondieron al 28% de ellos, los valores basales son un elemento de juicio importante para determinar en qué paciente debe ser controlado más estrictamente el efecto de la quimioterapia y durante el tratamiento con vincristina, no se aprecian alteraciones en la serie roja, sin embargo en la serie blanca se observa, leucopenia, linfopenia, neutropenia y en algunas ocasiones trombocitopenia, que no alcanzan los límites críticos del nadir, una vez

realizada la primera quimioterapia el porcentaje de individuos que presentaba trombocitopenia (28%) disminuyó al 7% (Flores y col., 2000).

Como las células precursoras de leucocitos, plaquetas y hematíes, poseen elevada fracción de crecimiento, ellas pueden ser lesionadas o destruidas por los antineoplásicos (Calpa y col., 2010). El efecto final en el recuento de células sanguíneas periféricas puede ser previsto con base en la vida media circulante de varios tipos celulares, éstas vidas medias, en el perro, son aproximadamente 120 días para hematíes, cinco a siete días para plaquetas y cuatro a ocho horas para los neutrófilos, esto explica porque la neutropenia generalmente ocurre primero, seguida por trombocitopenia; la anemia no es común, pero si es de apareamiento tardío, o sea, tres a cuatro meses después del inicio de la quimioterapia (Calpa y col., 2010). En la mayoría de los casos, las células madre, pluripotenciales, están protegidas por los efectos de la quimioterapia porque están en la fase de descanso G<sub>0</sub>.

La vincristina rara vez causa mielosupresión cuando se emplea como único agente en perros, pareciendo ser estos relativamente resistentes al efecto neutropénico (Maddison y col., 2004).

Si el recuento de neutrófilos desciende por debajo de 2500/uL todos los agentes supresivos medulares deberán ser cesados hasta que el recuento de los neutrófilos se incremente por encima de 2500/uL y la quimioterapia podrá ser reiniciada al 75% de su dosis inicial, si el recuento de neutrófilos cae por debajo de 1500/uL el animal deberá recibir un tratamiento con antibióticos (Cartagena y col., 2008).

Para recuentos de neutrófilos menos de 1000/  $\mu$ L existe un riesgo importante de sepsis y si se presentan febriles o con síntomas gastrointestinales necesitan hospitalización y administración de fluidos y

antibióticos intravenosos es requerida así como tratamiento sintomático gastrointestinal, para recuentos de neutrófilos entre 2000-3000/ $\mu$ L y el paciente se encuentra clínicamente bien se puede realizar el tratamiento, especialmente cuando la droga a administrar no es altamente mielosupresiva, como por ejemplo vincristina (Cartagena y *col.*, 2008), en ciertas razas, especialmente los "sight hounds" (galgos, afganos, etc.) es normal un recuento de neutrófilos por debajo de 3000/ $\mu$ L (Vail, 2009).

#### 2.3.5. Periodo Nadir

Es el momento en el que los componentes de la sangre se encuentran en un nivel mínimo (Vail, 2009), siendo el punto en el tiempo antes de instaurar cada quimioterapia (Belloti y *col.*, 2009).

El momento del nadir puede variar dependiendo de los fármacos administrados (Cuarto, 2002).

El periodo nadir para vincristina sulfato por lo general se produce 5-7 días después del tratamiento, dependiendo la duración de la vida de los elementos celulares, para neutrófilos en circulación aproximadamente 6 horas volviendo a contarse normales 48-72 horas post-nadir (Rassnick, 2008; Lara, 2009), la esperanza de vida de las plaquetas en la circulación es de aproximadamente 5-6 días y el nadir puede ocurrir 7-14 días después del tratamiento, para eritrocitos la esperanza de vida de ellos en la circulación es de 110-120 días la anemia post-quimioterapia es común, pero sólo después de los tratamientos acumulativos, rara vez severa y de rara importancia clínica (Rassnick, 2008).

La preocupación durante la etapa es que en este momento la primera línea de defensa del cuerpo contra las infecciones, los

leucocitos, y las plaquetas, están bajos y el animal es más susceptible a infecciones y hemorragias respectivamente (Cuarto, 2002).

Lara (2009) señala que cuando se detectan nadires de menos de 1000 neutrófilos por microlitro se debe emplear una reducción en la dosis del fármaco de un 20 a 25% en la próxima administración, si se efectúa una reducción en la dosis, se debe realizar de nuevo un hemograma en el nadir para determinar si la nueva dosis tiene el efecto deseado. Si el recuento de neutrófilos es menos de 2000/ $\mu$ L se deberá retrasar el tratamiento quimioterápico entre 3 días y una semana, ya que los neutrófilos demoran en el compartimiento de proliferación o de mitosis 2.5 días antes de irse al compartimiento de maduración y almacenamiento donde se quedan 2 – 3 días antes de salir a la circulación, siendo los monocitos los primeros en salir pues no existe un grupo de almacenamiento de éstos a diferencia al que hay para neutrófilos (Latimer y *col.*, 2005) aunque hay toda una serie de factores aparte del recuento de neutrófilos, que han de tenerse en cuenta para decidir si el paciente se debe tratar o no y si se necesita terapia antibiótica en el paciente con neutropenia.

### 1.3. Normas de manejo seguro de los quimioterápicos citotóxicos

Los puntos críticos son la preparación de las drogas, la administración, defecación y micción del animal (Belloti y *col.*, 2009).

El uso de agentes citotóxicos puede ir asociado a una serie de efectos indeseables y nocivos para sus manipuladores si no se utilizan respetando ciertas normas (Belloti y *col.*, 2009), los efectos secundarios provocados por esta exposición incluyen cefalea, náuseas, enfermedad hepática y alteraciones en la reproducción. No se ha identificado un nivel seguro de exposición, pero deben tomarse todas las precauciones

necesarias para limitar la exposición del personal a los fármacos citotóxicos durante su preparación y administración (Lara, 2009).

Todo el personal presente durante la administración de quimioterapia (veterinarios, auxiliares y resto del personal) debe llevar guantes gruesos de látex específicos para quimioterapia o dos pares de guantes de látex empleados habitualmente para realizar exploraciones. Desde el punto de vista de protección, es más importante el grosor del guante que su composición. En condiciones ideales, el personal debe disponer también de batas impermeables desechables, protección ocular y mascarillas que filtren partículas es recomendada cuando no se utilizan sistemas cerrados como el Phaseal (Belloti y *col.*, 2009).

No se ha establecido pautas para la eliminación de las necesidades de las mascotas (Belloti y *col.*,2009), sin embargo deben advertirse a los clientes que los residuos del paciente (orina, heces) deben eliminarse con precaución durante las primeras 24-48 horas después de la administración y el personal que atiende a estos pacientes debe vestir el equipo de protección recomendado anteriormente (bata desechable y guantes) cuando realicen limpieza de cualquier tipo de excretas del paciente o de la jaula, no empujar burbujas de aire de la jeringa, nunca almacenar fármacos quimioterápicos junto a comida u otros fármacos (Belloti y *col.*,2009).

En los casos de extravasación se debe diseminar pues el cuerpo puede metabolizar y colocar parches (Apuntes de la Conferencia Veterinaria latinoamericana, 2014), inyección local de hialuronidasa a la dosis de 1ml por ml de droga extravasada para ayudar a la absorción y dispersión de la droga (Belloti y *col.*, 2009).

Se deben aplicar compresas calientes en el área afectada durante 15 minutos cada 6 horas durante 3 días, una solución (Synotic)

que contiene dimetil sulfóxido, acetona de fluocinolona y flunixin meglumine en forma tópica cada 12 horas durante 3 - 5 días luego de la extravasación del fármaco (Maddison y *col.*, 2004). Se debe inyectar de 10-20 ml de solución salina estéril con 1-4 mg de dexametasona localmente y aplicar frío (en el caso de la doxorubicina) o calor local frecuentemente durante 1 o 2 días.

Vincristina sulfato debe ser almacenada a 2 - 8 °C para mantener su potencia y se degrada ante la exposición lumínica (Maddison y *col.*, 2004).

### III. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1. Lugar de ejecución

Visitas domiciliarias a los propietarios de los caninos evaluados en el distrito de Trujillo. Los análisis hematológicos se realizaron en el Centro Médico Veterinario “San Francisco del distrito de La Esperanza.

#### 3.2. Animales en estudio

Se utilizaron 16 caninos (*Canis familiaris*) a los cuales se diagnosticó tumor venéreo transmisible (TVT); se les aplicó vincristina sulfato 1mg. Fab. Korea United Pharan INC® mediante suero fisiológico NaCl.

#### 3.3. Metodología para los exámenes hematológicos

##### a. Toma de muestra: sanguínea

Se colocó a los caninos en posición cúbito esternal, rasurando y desinfectando la zona de punción, haciendo hemostasia en la vena cefálica o safena y colocando el tubo al vacío con anticoagulante EDTA para la extracción de 2 ml de sangre aproximadamente, luego de esto se homogeniza y guarda la muestra para su posterior análisis.

#### b. Análisis hematológicos.

Se procesó las muestras de sangre tomadas antes de cada quimioterapia (día basal y día 7) según el manual de procedimientos de laboratorio en técnicas básicas de hematología (Muñoz y Morón, 2005), tomando en cuenta los valores referenciales normales de las células hemáticas se clasificaron las muestras sanguíneas de acuerdo a sus alteraciones en el hemograma en relación a leucocitos, eritrocitos, trombocitos.

### 3.4. Variable Independiente

- Influencia del periodo nadir.

### 3.5. Variable Dependiente

- Disminución o suspensión del protocolo quimioterápico con vincristina sulfato en *Canis familiaris* con Tumor venéreo transmisible dependiente de los recuentos de la serie blanca, hematíes y plaquetas.

### 3.6. Análisis Estadístico

En la presente investigación se utilizó tablas Excel de distribución de frecuencias bidimensionales con sus valores absolutos y relativos; así mismo gráficos adecuados para presentar los resultados de la investigación. Se utilizó la prueba de t-student y prueba de Wilcoxon para comparar si existen diferencias significativas entre momentos de medición, considerando un nivel de significancia de 0.05.

#### IV. RESULTADOS

Los hemogramas realizados a los 16 pacientes diagnosticados clínicamente con tumor venéreo transmisible con respecto a la serie blanca dio como resultado que dichos animales ingresaron al tratamiento con valores basales de 68.75 % de leucocitosis, 25% leucopenia y un 6.3 % valores leucocitarios normales; los hemogramas analizados en el día 7 evidenciaron variaciones, con disminución en el recuento leucocitario total de un 75% (Cuadro 1).

**Cuadro 1. Recuento de Leucocitos en el protocolo quimioterápico de vincristina sulfato**

Recuento de Leucocitos	n° de pacientes día 0	% de casos día 0	% de variación			Migración leucocitaria (%)	
			al Día 7			al Día 7	
			Lcp	Nor	Lccs	Incr.	Dism.
<b>Leucopenia</b>	<b>4</b>	25	18.75	6.25	-	6.25	18.75
<b>Normal</b>	<b>1</b>	6.25	6.25	-	-	-	6.25
<b>Leucocitosis</b>	<b>11</b>	68.75	18.75	6.25	43.75	18.75	50

Lcp=leucopenia, Nor=normal, Lccs=leucocitosis, Incr=incremento, Dism=disminución. Cada paciente representa: 6.25%.

El análisis diferencial de leucocitos antes de la aplicación basal evidenció neutropenia 62.5%, neutrofilia con desviación a la izquierda 25%, eosinofilia 25%, monocitosis 68.8%, basofilia 18.8% linfopenia y linfocitosis 43% en ambos casos (cuadro 2); tras la aplicación basal (día 7) solo se encontró alteraciones significativas en neutrófilos.

**Cuadro 2. Valores diferenciales de leucocitos día 0 – día 7 en el protocolo quimioterápico de Vincristina Sulfato**

Recuento diferencial de leucocitos		Porcentaje (%)	
		Día 0	Día 7
<b>Neutrófilos</b>	Neutropenia	62.5	87.5
	Normal	12.5	6.3
	Neutrofilia Desv. Iz	25.0	6.3
<b>Linfocitos</b>	Linfopenia	43.8	37.5
	Normal	12.5	18.8
	Linfocitosis	43.8	43.8
<b>Eosinofilos</b>	Normal	75.0	87.5
	Eosinofilia	25.0	12.5
<b>Monocitos</b>	Normal	31.3	25.0
	Monocitosis	68.8	75.0
<b>Basofilos</b>	Normal	81.3	93.8
	Basofilia	18.8	6.3

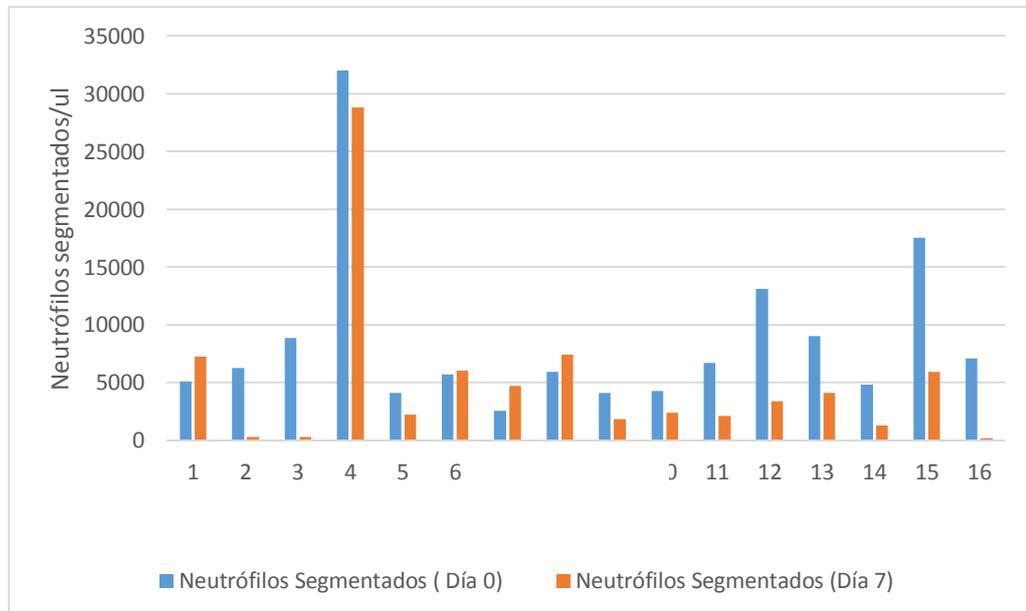
El porcentaje de casos con neutropenia, valores normales, neutrofilia obtenidos en el día 0 estuvo representado por 62,5%, 12.5%, 25% respectivamente, tras la aplicación basal los neutrófilos mostraron variaciones debido a la migración de éstos, ocasionando una disminución de neutrófilos del 75% (Cuadro 3).

**Cuadro 3. Recuento de Neutrófilos en el protocolo quimioterápico de vincristina sulfato**

Recuento de Neutrófilos	n° de pacientes día 0	% de casos Día 0	% de variación Día 7		Migración de leucocitos Día 7	
			Neutropenia	Normal	Incr	Dism
			Neutropenia	10	62.5	62.5
Normal	2	12.5	12.5	-	-	12.5
Neutrofilia	4	25	12.5	6.25	6.25	18.75

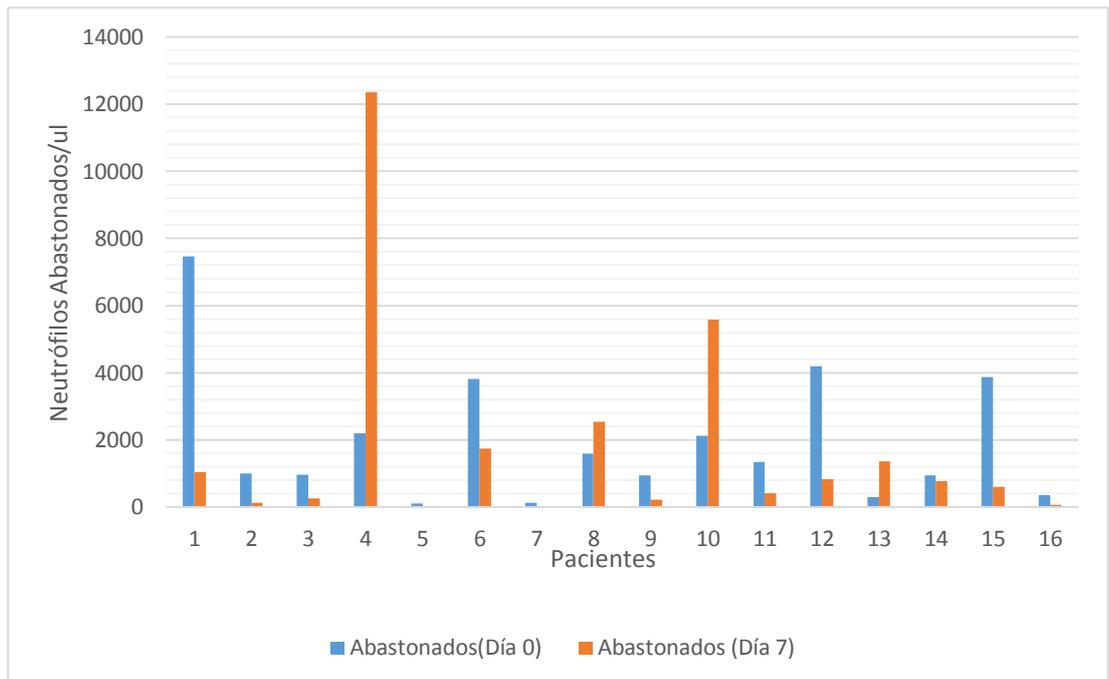
Incr=incremento, Dism=disminución  
Cada paciente representa: 6.25%

Tras la aplicación de vincristina sulfato por vía endovenosa se muestra la variación que presentaron los neutrófilos segmentados en el día 7.



**Figura 1. Variación de neutrófilo segmentados.**

La figura muestra la variación que presentan los neutrófilos abastoados al día 7 tras la aplicación de vincristina sulfato.



**Figura 2. Variación Neutrófilos abastoados.**

El análisis de la serie roja realizado a los 16 pacientes dio como resultado que estos ingresaron con anemia del 62.5% (Cuadro 4), post tratamiento (día 7) el 68.8% de pacientes presentó anemia (Cuadro 7), el incremento y/o disminución de este grupo celular no fue un valor significativo para el estudio.

**Cuadro 4. Recuento de eritrocitos en el protocolo quimioterápico de vincristina sulfato**

Recuento de Eritrocitos	Momentos			
	Día 0		Día 7	
	n <sub>o</sub>	%	n <sub>o</sub>	%
Anemia	10	62.5	11	68.8
Normal	6	37.5	5	31.3
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100.0</b>	<b>16</b>	<b>100.0</b>

Con lo que respecta a plaquetas, en los pacientes con tumor venéreo transmisible se evidenció que éstos ingresaron con trombocitopenia de 31.3%, el 25 % de animales no presentó alteración alguna y finalmente el 43.8% presentó trombocitosis (Cuadro 4), en el día 7 se evidenció un incremento trombocitario de 81% (Cuadro 4)

**Cuadro 5. Recuento de plaquetas en el protocolo quimioterápico de vincristina sulfato.**

Recuento de Plaquetas	n° de pacientes día 0	% de casos Día 0	% de variación Día 7			Migración leucocitos Día 7	
			Tbp	Nor	Tbc	Incr	Dism
			Trombocitopenia	5	31.3	6.25	12.5
Normal	4	25	12.5	6.25	6.25	6.25	18.75
Trombocitosis	7	43.8	-	-	43.8	43.75	-

<sup>1</sup>Estados de presentación: Tbp= trombocitopenia, Nor= normal, Tbc= trombocitosis.  
 Incr=incremento, Dism=disminución.  
 Cada paciente representa: 6.25%

## V. DISCUSIÓN

De los 16 pacientes atendidos con TVT al momento de ingresar a la quimioterapia el 68.8% presentó leucocitosis (cuadro 1) y en su mayoría por monocitosis y linfocitosis (cuadro 2 ), corroborando lo dicho por Willard y *col.*, (2004) pues mencionan que la monocitosis es un hallazgo normal en procesos inflamatorios crónicos, supurativos, hemorrágicos; la presencia de linfocitosis se debió a una fuerte estimulación inmunológica debido a la infección crónica, éstos hallazgos difieren a los presentados por Flores y *col.*, (2000) ya que reportan leucocitosis por neutrofilia, en esta investigación solo se reportó un 25 % de neutrófilos circulantes para el día 0.

Tras la aplicación de vincristina sulfato, en el día 7 se observó neutropenia del 87.5%( cuadro 2), esto difiere a lo dicho por Maddison y *col.*, (2004) quienes afirman que los caninos son relativamente resistentes al efecto neutropénico, se asume que este hallazgo no tomó en cuenta que algunos pacientes a pesar de haber disminuido sus valores no llegan a la neutropenia en este estudio se debió a que ingresaron con elevados recuentos de neutrófilos segmentados (figura 1). Por lo contrario Flores y *col.*, 2000 mencionan que vincristina sulfato si ocasiona neutropenia pero no alcanza los límites críticos del nadir información que en parte se refuta, pues si bien se coincide en que este quimioterápico ocasiona neutropenia no se comparte lo dicho acerca del periodo nadir ya que éste es el punto más bajo en el tiempo antes de aplicar cada quimioterapia (Belloti y *col.*, 2009) lo cual si se observó en los caninos tratados ; el denotar a un paciente con periodo nadir crítico va

a depender del estado en el que se encuentre cada uno de ellos; 4 pacientes elevaron sus valores debido al incremento de neutrófilos abastados (figura 2) lo que indica una reserva ósea disminuida (neutropenia) y movilización del compartimiento pos mitotótico.

La monocitosis (75%) (cuadro 2) encontrada indica que el periodo nadir se dio en el día 5 aproximadamente coincidiendo con lo dicho por Rassnick (2008) quien afirma que el periodo nadir para vincristina sulfato por lo general se produce 5 – 7 días después del tratamiento, éste hallazgo indica que la CFU-GM ya está enviando a la circulación periférica monocitos anunciando la recuperación de la neutropenia, debido a que no hay un grupo de almacenamiento de monocitos en médula ósea, éstos se liberan a la sangre a una edad más temprana que los neutrófilos (Latimer y *col.*, 2005); ésta monocitosis induce a pensar que vincristina sulfato solo tiene acción depresora momentánea mas no una mielosupresión ocasionada por dosis elevadas tal como indica Botana y *col.*, (2002) y Blackwood, (2008).

Flores y *col.*, 2000 mencionan que debería encontrarse leucopenia después de la administración de vincristina sulfato dato que se refuta pues no se encontró porcentaje significativo de pacientes con leucopenia pero si una disminución del 75% de leucocitos con un promedio de disminución leucocitaria de 7000/ul, si bien no todos los pacientes en el día 7 presentaron leucopenia, esto se debió a que ingresaron al tratamiento con leucocitosis ocasionada por una constante estimulación de GM-CSF, G-CSF y M-CSF a la médula ósea.

Los pacientes atendidos con TVT presentaron grandes masas tumorales así mismo 11 de ellos mostraron anemia regenerativa siendo éste un hallazgo común en enfermedades que cursan con sangrados prolongados como el caso de pacientes con TVT.

La anemia no representa un cambio significativo en el presente estudio y su presentación se debió a los factores externos como tiempo de sangrado y tamaño del tumor coincidiendo estos resultados con los estudios realizados por Flores y *col.*, (2000) quienes reportan que no se presentan alteraciones en la serie roja como consecuencia de la quimioterapia, esto se le atribuye a la vida media circulante que es de aproximadamente 120 días para hematíes, lo cual no hace notorio el efecto de vincristina sulfato.

Otro hallazgo importante es el incremento trombocitario (81%) (cuadro 5), confirmándose lo dicho por Flores y *col.*, (2000) quienes manifiestan que la plaquetas son ricas en tubulina y vincristina tiene afinidad por éstas células siendo este mecanismo el responsable del incremento de la liberación de plaquetas desde la médula ósea tras la aplicación del fármaco, por otro lado el hallazgo difiere a lo dicho por Calpa y *col.*, (2010) quien manifiesta que las plaquetas son una de las células destruidas por los quimioterápicos por poseer una elevada fracción de crecimiento siendo esto verdadero pero preponderando la afinidad por la tubulina frente a la fracción de crecimiento.

## **VI. CONCLUSIONES**

1. El protocolo quimioterapéutico es dependiente del periodo nadir y de la disminución hematológica ocasionada por la administración del fármaco.
2. Luego de la aplicación con vincristina sulfato se evidencia trombocitosis, y disminución de leucocitos y neutrófilos

## **VII. RECOMENDACIONES**

1. Recomendar los análisis hematológicos como rutina a los pacientes con neoplasias.
2. Considerar el período nadir para la evolución del paciente en el protocolo quimioterapéutico.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

- Belloti, D., Chacón, F., Moya, S., Borrego, J., Rodrigues, J., y Queiroga, F. ( Enero 2009). Quimioterapia Practica. *Canis et felis*, (96): 93-100.
- Botana, L., Landoni, F., y Jimenez, T. (2002). Farmacología y Terapeutica Veterinaria. Madrid: Editorial McGraw- Hill Interamericana. 1era Ed. p 596 - 597.
- Blackwood, L. (20- 24 Agosto 2008). Problems with chemotherapy of Lymphoma.[Enlínea]:<http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2008&PID=pr23855&O=Generic>.
- Calpa, C., Daleck, C., De Castro, J. y Teotônio, J. 2010. Evaluación del hemograma en caninos sanos sometidos a la administración de cisplatina. *Revista MVZ Córdoba*, 15(2), 2102 - 2110.
- Calvagna, M. (2010). *NYU Langone - Medical Center. Quimioterapia para el tratamiento del cancer.* [En línea]: <http://www.med.nyu.edu/content?ChunkIID=126030>
- Cartagena, A., Borrego, J., Domingo, V., Engel, J., Hervás, J., Moya, S., Chacon, F. (2008). El paciente oncológico. *Canis et felis*(90), 6-21.
- Cuarto, Á. (2002). *The Scott Hamilton Cares Initiative.* [En línea]:<http://chemocare.com/es/chemotherapy/what-is-chemotherapy/nadir.aspx#.Uh6ioJI2ahC>
- De la Sota, P., D'Amico, G., Noia, M., y Gobello, C. (2004). Tumor venéreo transmisible en perro. *Revistas Ciencias Veterinarias*, 6(1): 42-49
- Fernández, M. (30,31,1 de Julio-Agosto de 2001). Curso de Oncología en pequeñas especies - Memorias. *Quimioterapia-Conceptos básicos*, (pág. 53). México.

- Flores, E., Cattaneo, G., Gonzalez, C. y Cepeda, R. (Junio de 2000). Tumor venéreo Transmisible - Aspectos históricos, epidemiológicos y terapéuticos. *Monografías de Medicina Veterinaria-Chile*. Vol.20(1), julio 2000.
- Gonzales, M. (2008). *Vademécum de farmacología veterinaria de perros y gatos*. Mexico: Editorial Triillas. 1era Ed. p 158.
- Grandez, R., Y Miguel de Priego, C. (2011). Tumor venéreo Transmisible canino extragenital: estudio retrospectivo de 11 casos. *Revista Inv. Vet Perú*, 22(4): 342-350.
- Latin American Veterinary Conference (2014, Lima). Canine mast cell tumors. Chun, R. (CD Rom, Latin American Veterinary Conference, 24 Abril 2014).
- Latimer, K. , Mahaffrey, E. y Prasse, K. (2005). *Patología clínica veterinaria*. 4 ta Ed. Barcelona: Editorial Multimédica Ediciones Veterinarias. p 59, 63.
- Lanore, D y Delprat, C. (2004). *Quimioterapia Anticancerosa*. Barcelona: Editorial Mansson S.A. 1era. Ed. 7p.
- Lara, A. (2-4 Octubre 2009). Proceeding of the SEVC Southern European Veterinary Conference. [En línea]: <http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2009/cast/lara2.pdf>
- Maddison, J., Peaston, A., y Hohenhaus, A. (2004). *Farmacología clínica en pequeños animales*. 1era Ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Intermédica.p 264-265
- Martin, R. (Jueves de Febrero de 2009). *Manejo Racional de la Quimioterapia Oncológica en pequeños Animales*. [En línea]: [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:4PwVjIMx1bYJ:www.campusveterinariosenweb.com/file.php/1/moddata/forum/14/21988/MANEJO\\_RACIONAL\\_DE\\_LA\\_QUIMIOTERAPIA\\_ONCOLOGICA.doc+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=pe](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:4PwVjIMx1bYJ:www.campusveterinariosenweb.com/file.php/1/moddata/forum/14/21988/MANEJO_RACIONAL_DE_LA_QUIMIOTERAPIA_ONCOLOGICA.doc+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=pe)
- Muñoz, M. y Morón, C. (Noviembre de 2005). *Manual de procedimientos de laboratorio en técnicas básicas de hematología- INS*. Lima, Lima, Perú.

- Ortega, A., Acevedo, M., Sauri, C., Bolio, M. y Gonzáles, E. (Abril - Junio de 2003). Prevalencia de tumor venéreo transmisible en perros callejeros de la ciudad de Mérida, Yucatán, México. *Revista Biomed*, 14(2), 83 - 87.
- Ortega, M., Osnaya, M., y Rosas, J. (2007). Leucemia linfoblástica aguda. *Med Int*, 23(1):26-33.
- Ramirez, R., García de Jalón, J., Nevárez, A., y Rodriguez, L. (Octubre de 2010). Tumor venéreo transmisible con metástasis a un hemangioma esplénico en una perra. *Scielo*, 41(4), 305-312.
- Rassnick, K. (2008). *Managing Complications Of Chemotherapy*. [En línea]: <http://www.dcavm.org/oncology1.pdf>.
- Sáenz, C., Palomo, G., (2005). Hematología Fisiología y diagnóstico. Talca- Chile: Editorial Universidad de Talca. p 59
- Salamanca, S., Santader-Baquero, A., Triana-Gar, P., Romero, S. y Rondón, I. (2008). Tumor Venéreo Transmisible (TVT) con metástasis pulmonar: Reporte de caso. *Orinoquia Orinoquia*, 12(2), 160 - 172.
- Tricca, G. (1 de Marzo de 2004). *VET - UY*. [En línea]:<http://www.vet-uy.com/articulos/caninos/050/0025/can0025.htm>
- Vail, D. (Agosto de 2009). Supporting the Veterinary Cancer Patient on Chemotherapy: Neutropenia and Gastrointestinal Toxicity. *Tropical Review*, 24(3), 124.
- Valiñas, M. (30, 31,1 Julio- Agosto 2001). Curso de oncología en pequeñas especies - Memorias. Quimioterapia - Conceptos básicos. (pág. 53). México.
- Willard, M., Tvedten, H (2004). Diagnóstico clínico patológico práctico en los pequeños animales. 4 ta Ed. Buenos Aires, Argentina; Editorial Intermédica. p 76.

## **IX. ANEXOS**

ANEXO 1: Pruebas T Student para muestras relacionadas de los protocolos quimioterápicos de Vincristina Sulfato.

<b>Protocolos</b>	<b>Momentos</b>	<b>Prueba t - student muestras relacionadas</b>	<b>Probabilidad p</b>	<b>Significancia</b>	
Leucocitos	Día 0 Vs. Día 7	1.362	0.193	No Significativo	
Dimensiones de Leucocitos	Neutrofilos Segmentados	Día 0 Vs. Día 7	3.687	0.002	Altamente Significativa
	Neutrofilos Abastoados	Día 0 Vs. Día 7	0.243	0.811	No Significativo
	Linfocitos	Día 0 Vs. Día 7	-0.490	0.631	No Significativo
	Eritrocitos	Día 0 Vs. Día 7	1.151	0.268	No Significativo
Plaquetas	Día 0 Vs. Día 7	-3.275	0.005	Altamente Significativa	

**Fuente: Información obtenida del test**

Anexo 2 . Prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas protocolos quimioterápicos de vincristina sulfato.

Protocolos	Momentos	Rangos	Muestra	Rango Promedio	Prueba Z	Probabilidad p	Significancia
Eosinofilos	Día 0 Vs. Día 7	Rangos negativos	13	7.7	-1.655	0.098	No Significativo
		Rangos positivos	3	12.0			
		Empates	0	-			
Dimensiones de Leucocitos Monocitos	Día 0 Vs. Día 7	Rangos negativos	8	7.9	-0.259	0.796	No Significativo
		Rangos positivos	8	9.1			
		Empates	0	-			
Basofilos	Día 0 Vs. Día 7	Rangos negativos	2	2.5	-1.069	0.285	No Significativo
		Rangos positivos	1	1.0			
		Empates	13	-			

## Anexo 3. Encuesta.



**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTEOR ORREGO**  
**ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**



### ENCUESTA

#### INSTRUCCIONES:

A continuación tiene usted una serie de preguntas, las cuales deben ser leídas cuidadosamente y responder marcando la alternativa que crea conveniente.

1. ¿Atiende casos de pacientes que presentan neoplasias?
 

<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
-----------------------------	-----------------------------
  
2. ¿ Con qué frecuencia?
 

<input type="checkbox"/> Una vez a la semana	<input type="checkbox"/> Una vez al mes
<input type="checkbox"/> N.A	
<input type="checkbox"/> Más de una vez a la semana	<input type="checkbox"/> Mas de una vez al mes
  
3. ¿ Que tipos de neoplasias atiende frecuentemente?
 

<input type="checkbox"/> Linfosarcoma	<input type="checkbox"/> Mieloma Múltiple	<input type="checkbox"/>
Leucemia Linfocítica Crónica		
<input type="checkbox"/> Osteosarcoma	<input type="checkbox"/> Tumor Venéreo Transmisible	<input type="checkbox"/>
Otros		
  
4. ¿Qué Quimioterápico (Antineoplásico) usa contra neoplasias?  
 .....
  
5. ¿Utiliza algún tipo de protección en el manejo de Quimioterápicos?
 

<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
-----------------------------	-----------------------------

6. ¿Cuál?

.....

7. ¿Recomienda alguna medida preventiva para la eliminación de heces, micción de los animales que han sido tratados con quimioterápicos?

SI  NO

8. ¿Hasta cuánto tiempo después de la aplicación recomienda estas medidas preventivas?

- 12 horas después de recibir la quimioterapia  
 24 horas después de recibir la quimioterapia  
 48 horas después de recibir la quimioterapia  
 Ninguna

9. ¿Conoce Vincristina Sulfato?

SI  NO

10. ¿La usa? ¿En qué dosis?

SI  NO

.....

11. ¿Qué vía de administración utiliza?

Sub cutánea  Intravenoso  Intramuscular

12. ¿Almacena la Vincristina Sulfato junto con las vacunas y/o otros fármacos?

SI  NO

13. ¿Qué haría en el caso de extravasación de Vincristina Sulfato?

.....

14. ¿Cuál es el tipo de toxicidad más habitual ocasionado por la Vincristina Sulfato?

.....

15. ¿Conoce el efecto vesicante de la Vincristina Sulfato?

SI  NO

16. ¿Conoce el período Nadir de Vincristina?

SI  NO

17. ¿Realiza hemograma antes de la aplicación de Vincristina Sulfato?

- SI  NO

18. ¿Realiza análisis hematológico antes de cada tratamiento?

- SI  NO

19. ¿Por cuánto tiempo realiza el tratamiento?

- 1 mes  Al observar disminución de tamaño de las masas tumorales  
 2 meses  2 semanas  
 1 semana

20. ¿Qué efectos colaterales se le han presentando mayormente?

- Hemésis  Diarrea  
 Alopecia  Neutropenia  
 Trombocitopenia  Anemia

21. ¿Considera que la complicación más importante de la mielosupresión es la septicemia?

- SI  NO

22. ¿Cuántos animales de todos los que entraron a la quimioterapia mostraron recuperación tras la aplicación de la primera dosis?

.....

23. ¿Cuántos continuaron con el tratamiento?

.....

24. ¿Alguno murió en plena aplicación al no resistir la quimioterapia?

- SI  NO

25. ¿Estaría dispuesto a contribuir en la investigación a través de la utilización de hemogramas y así lograr la determinación del periodo para el protocolo quimioterápico de Vincristina?

- SI  NO

**Nota:** Los resultados de la encuesta tienen carácter reservado y se usarán en una investigación para Tesis de Pre grado.

## Anexo 4. Toxicidades más habituales causadas por vincristina sulfato.

<b>Toxicidad</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Especie</b>	<b>Medida Preventiva</b>
Cardiotoxicidad	doxorubicina	canino	No rebasar la dosis máxima acumulada, tratar preventivamente con Dexrazoxane
Nefrotoxicidad	doxorubicina	Canino, felino	Comprobar la función renal previamente diuresis por fluidos
Neurotoxicidad (Neuropatía periférica)	vincristina	canino	No existe prevención, no continuar si aparece.
Fatal	Cisplatino o 5 Fluorouracilo	Felino	Nunca en gatos
Anafilaxia	L-asparaginasa, taxanos	Canino, felino	Pre tratar con esteroides, antihistaminicos y controlar durante 30 minutos
Cistitis hemorragica estéril	Ciclofosfamida	Canino, felino	Cambiar por clorambucilo + MESNA

Fuente: (Belloti y col., 2009)

## Anexo 5. Preguntas y respuestas sobre los pacientes con cáncer

Preguntas	Respuestas	n <sub>o</sub>	%
¿Atiende casos de pacientes que presentan neoplasias?	Si	54	98.2
	No	1	1.8
	<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>
¿Con qué frecuencia?	Una vez a la semana	9	16.4
	Más de una vez a la semana	5	9.1
	Una vez al mes	23	41.8
	Mas de una vez al mes	12	21.8
	N.A	6	10.9
	<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>
¿Que tipos de neoplasias atiende frecuentemente?	Linfosarcoma	4	5.5
	Mieloma Múltiple	0	0.0
	Leucemia Linfocítica Crónica	0	0.0
	Osteosarcoma	6	8.2
	Tumor Venéreo Transmisible	54	74.0
	Otros	8	11.0
	Ninguna	1	1.4
	<b>Total</b>	<b>73</b>	<b>100.0</b>
¿Qué Quimioterápico (Antineoplásico) usa contra neoplasias?	VINCRISTINA	49	75.4
	DOXORUBICINA	9	13.8
	NO USA NINGUNA	1	1.5
	DEPENDIENDO DE LA NEOPLASIA	2	3.1
	CICLOFOSFAMIDA	1	1.5
	TETRACICLINAS	1	1.5
	CISPLATINO	1	1.5
	PREDNISONA	1	1.5
	<b>Total</b>	<b>65</b>	<b>100.0</b>

Fuente: Información obtenida del test

## Anexo 6. Nivel de conocimiento sobre el uso de vincristina sulfato

<b>Preguntas</b>	<b>Respuestas</b>	<b>n<sub>o</sub></b>	<b>%</b>
¿Conoce Vincristina Sulfato?	Si	52	94.5
	No	3	5.5
	<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>
¿La usa? ¿ En qué dosis?	Si	50	90.9
	No	5	9.1
	<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>
¿Qué vía de administración utiliza?	Sub cutánea	2	3.6
	Intramuscular	0	0.0
	Intravenoso	50	90.9
	No usa	3	5.5
	<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>
¿Qué haría en el caso de extravasación de Vincristina Sulfato?	curación de la herida	10	18.2
	administración de antibiótico local	7	12.7
	no responde	16	29.1
	antiinflamatorio	8	14.5
	cubrir con paño húmedo	5	9.1
	presión negativa	5	9.1
	pañó caliente	2	3.6
	curación de herida más antibiótico	2	3.6
<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>	
¿Cuál es el tipo de toxicidad más habitual ocasionado por la Vincristina Sulfato?	alopecia	6	10.9
	hepatotoxicidad	19	34.5
	emésis	5	9.1
	no responde	8	14.5
	alteración hematológica	8	14.5
	necrosis en el punto de aplicación	7	12.7
	gastrointestinal	1	1.8
	gastrointestinal + piel	1	1.8
<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>	
¿Conoce el efecto vesicante de la Vincristina Sulfato?	Si	24	43.6
	No	27	49.1
	No responde	4	7.3
	<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>
¿Conoce el período Nadir de Vincristina?	Si	14	25.5
	No	38	69.1
	No responde	3	5.5
	<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>

## Anexo 7. Nivel de conocimiento en el uso de vincristina sulfato.

Preguntas	Respuestas	n <sub>o</sub>	%
¿Realiza hemograma antes de la aplicación de Vincristina Sulfato?	Si	29	52.7
	No	23	41.8
	no responde	3	5.5
	<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>
¿Realiza análisis hematológico antes de cada tratamiento?	Si	18	32.7
	No	35	63.6
	no responde	2	3.6
	<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>
¿Por cuánto tiempo realiza el tratamiento?	1 mes	40	72.7
	al observar disminución de tamaño de las masas tumorales	10	18.2
	2 meses	2	3.6
	2 semanas	0	0.0
	1 semana	0	0.0
	no responde	3	5.5
	<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>
¿Qué efectos colaterales se le han presentando mayormente?	emésis	31	28.7
	diarrea	18	16.7
	alopecia	37	34.3
	neutropenia	1	0.9
	trombocitopenia	5	4.6
	anemia	11	10.2
	no responde	5	4.6
<b>Total</b>	<b>108</b>	<b>100.0</b>	
¿Considera que la complicación más importante de la mielosupresión es la septicemia?	Si	31	56.4
	No	18	32.7
	no responde	6	10.9
	<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>
¿Alguno murió en plena aplicación al no resistir la quimioterapia?	Si	18	32.7
	No	34	61.8
	no responde	3	5.5
	<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>

Fuente: Información obtenida del test

## Anexo 8. Signos paraneoplásicos

Paciente	Sexo	Edad /años	Raza	Localización del tumor	Signo Paraneoplásico	día
1	hembra		Mestiza	Vagina	Ninguno	0
2	hembra	6	Mestiza	Vagina	Ninguno	0
3	macho	7	Mestizo	Pene	Ninguno	0
4	hembra	9	Pitbull Terrier	Vulva	Hiporexia, Letargia	4
5	macho	7	Mestizo	Pene	Ninguno	0
6	hembra	7	Mestiza	Vulva	Ninguno	0
7	hembra	3	Mestiza	Vulva	Ninguno	0
8	macho	4	Mestiza	Nariz y boca	Ninguno	0
9	hembra	10	Dogo	vulva	Ninguno	0
10	macho	7	Mestiza	Pene	Hiporexia, Letargia, emésis	1
11	macho	9	Mestizo	Pene	Ninguno	0
12	hembra	10	Mestiza	Vulva	Ninguno	0
13	macho	4	Mestizo	Pene	Alopecia	8
14	macho	16	Mestizo	Pene	Ninguno	0
15	hembra	2	Peruano	Vulva	Hiporexia Emésis	1
						2
16	Hembra	10	Cocker spaniel	Vulva	Hiporexia, Letargia Emesis	1
						2

Anexo 9. Fotos de campo



\*Llegando a el Milagro



\*TVT con localización en pene



\*Homogenizando la muestra – Centro médico veterinario- San Francisco



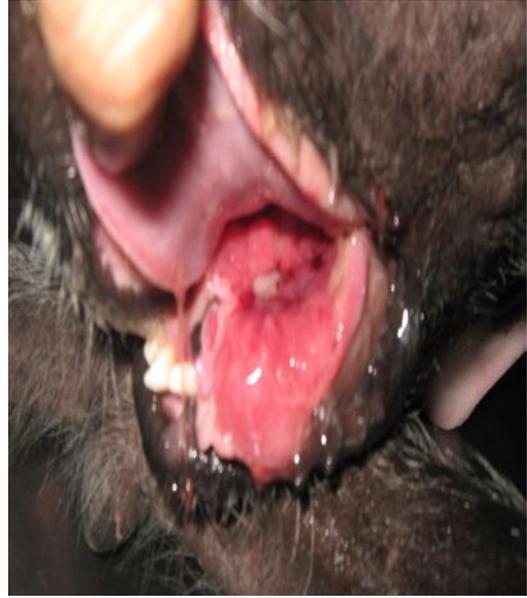
\*Momentos antes de aplicar quimioterapia



\*TVT



\*Realizando el tratamiento



\*TVT oral y nasal

## Anexo 10. Valores de los hemogramas realizados – aplicación basal

Paciente	Sexo	Edad(años)	Día 0								
			L(/ul)	N (/ul)		Li (/ul)	Monocitos(/ul)	Eosinófilos(/ul)	Basófilos(/ul)	GR(/ul)	PLAQUETAS(/ul)
				Segmentados	Abastoados						
1	Hembra	3	19650	5109	7467	5502	1179	393	0	4 263 000	165 000
2	Hembra	6	25 000	6250	1000	13 000	750	4000	0	6 600 000	320 000
3	Macho	7	12 100	8833	968	847	1089	363	0	4 813 000	249 000
4	Hembra	9	36 800	32 016	2208	1104	1104	368	0	7 563 000	251 250
5	Macho	7	5 650	4068	113	734.5	508.5	326	0	5 913 000	66 000
6	Hembra	7	17 300	5709	3806	6 228	1111	346	0	5 500 000	78 750
7	Hembra	3	12 100	2541	121	8954	121	363	0	5 225 000	65 625
8	Macho	4	15 950	5901.5	1595	5 423	274.5	319	0	2 613 000	365 000
9	Hembra	10	6800	4080	952	1 292	272	204	0	4 675 000	307 500
10	Macho	7	8 200	4264	2132	984	492	328	0	5 363 000	145 000
11	Macho	9	22 300	6690	1338	10 927	669	2676	0	5 775 000	431 250
12	Hembra	10	26 200	13 100	4192	4 192	2096	2620	0	5 088 000	153 750
13	Macho	4	14 500	8990	290	3 770	580	870	0	5 500 000	305 000
14	Macho	16	6 700	4 824	938	536	268	0	134	4 262 000	153 750
15	Hembra	2	9050	7059	362	543	633.5	362	90.5	357500	102000
16	Hembra	10	25 800	17 544	3870	3354	516	258	258	3 850 000	270 000

## Anexo 11. Valores de los hemogramas realizados – segunda aplicación

Paciente	Sexo	Edad(años)	Día 7								
			L(/ul)	N (/ul)		Li (/ul)	Monocitos(/ul)	Eosinófilo(/ul)	Basófilos(/ul)	GR (/ul)	Plaquetas(/ul)
				Segmentados	Abastionados						
1	Hembra	3	14750	7227.5	1032.5	3687.5	50	2212.5	0	3 713 000	160 000
2	Hembra	6	6 450	258	129	5 289	645	129	0	6 600 000	450 000
3	Macho	7	2 550	255	255	1224	663	153	0	4 813 000	447 000
4	Hembra	9	58 800	28812	12348	8232	9408	0	0	6 875 000	377 500
5	Macho	7	2950	2212.5	29.5	590	118	0	0	7 975 000	305 000
6	Hembra	7	15 800	6004	1738	6794	948	316	0	4 125 000	88 125
7	Hembra	3	18 150	4719	0	12 342	1089	0	0	3 988 000	250000
8	Macho	4	19 500	7410	2535	6435	2925	195	0	2 475 000	545 000
9	Hembra	10	3700	1850	222	1332	148	148	0	5 913 000	795 000
10	Macho	7	10 350	2380.5	5589	828	1242	310.5	0	5 088 000	405 000
11	Macho	9	21 000	2100	420	13440	210	4830	0	5 500 000	585 000
12	Hembra	10	8 300	3403	830	2573	913	581	0	4 125 00	97 500
13	Macho	4	9 100	4 095	1 365	2 457	637	546	0	5 225 000	382 500
14	Macho	16	3 550	1 278	781	710	355	289	142	3 987 000	148 125
15	Hembra	2	1900	152	76	608	1064	0	0	3575000	152500
16	Hembra	10	25 800	17 544	3870	3354	757.5	151.5	0	3 850 000	270 000