



Universidad Nacional del Nordeste

Facultad de Ciencias Veterinarias

Corrientes – Argentina

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN
MÓDULO DE INTENSIFICACIÓN PRÁCTICA**

**ELECTROQUIMIOTERAPIA EN TUMOR DE GLÁNDULAS
HEPATOIDES EN UN CANINO.**

OPCIÓN: CLÍNICA DE PEQUEÑOS ANIMALES.

TUTOR EXTERNO: M.V CARDOZO, Roberto Oscar.

(“Veterinaria del Sol”).

TUTOR INTERNO: M.V PERALTA, Luis Orlando (FCV-UNNE).

RESIDENTE: Martínez Benítez, Ana Belén.

E-mail: anabelenmartinez40@gmail.com

-AÑO 2021-

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

DEDICATORIAS:

Este trabajo está dedicado a mi abuela materna por estar presente durante mis primeros cinco años de facultad, por brindarme su apoyo y entrega en los momentos difíciles. Que hoy en día me acompaña desde el cielo.

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

AGRADECIMIENTOS.

Me gustaría agradecer a mis padres y hermanos por ser mis guías y sostén, por su paciencia y amor incondicional.

Quiero agradecer la buena predisposición y apoyo incondicional a todas las personas que integran la Veterinaria del Sol, en especial a mis tutores Cardozo, Roberto y Peralta, Luis por todo lo enseñado y entregarme las herramientas para poder crecer en el ámbito profesional.

Agradezco también, a mis amigas de la vida y a mis amigos que me regalo la facultad por su comprensión y apoyo en todos estos años de estudios.

INDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
Electroquimioterapia	7
Equipo.....	10
Tipos de electroporación.....	11
Bleomicina	11
Usos de la electroquimioterapia en caninos.....	16
Ventajas y desventajas de la electroquimioterapia	18
Estructuras glandulares en región perineal.....	19
Generalidades de tumores de las glándulas perianales	20
Adenoma de las glándulas hepatoideas.....	21
OBJETIVOS.....	23
MATERIALES Y MÉTODOS	24
Ficha clínica	24
RESULTADO.....	26
Métodos complementarios	27
Diagnóstico definitivo.....	29
Tratamiento.....	29
Premedicación- inducción	29
Técnica quirúrgica	30
Indicaciones posts quirúrgicas	31
Controles post quirúrgicos.....	31
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIÓN	35
BIBLIOGRAFÍA.....	36

RESUMEN

La electroquimioterapia es una forma de tratamiento que se aplica a cierto tipo de neoplasias, basada en la electroporación celular; para lograr el control local de la enfermedad y está dirigido principalmente hacia aquellos tumores en los que la cirugía oncológica no es la primera opción o bien para evitar procedimientos muy agresivos o para ampliar márgenes de la extirpación de tumores que por su naturaleza lo requiera. Se basa en que cualquier célula expuesta a un campo eléctrico lo suficientemente intenso; genera poros en su membrana, lo cual permite de manera transitoria, el paso de sustancias al interior de la célula con el objetivo de lograr un efecto terapéutico. A esto se le conoce como electroporación reversible, ya que preserva la integridad celular. Recientemente en medicina veterinaria se le ha utilizado para el tratamiento de carcinomas, sarcomas de tejidos blandos con una respuesta exitosa, aunque también su efectividad se ha comprobado en tumores de diversas histologías. En la actualidad se utilizan drogas quimioterapéuticas, como la bleomicina y el cisplatino, por vía intravenosa o intratumoral para realizar este procedimiento. ⁽²⁾

El presente trabajo se llevó a cabo en la “Veterinaria del Sol”, ubicada en calle Mendoza 1321 de la ciudad de Corrientes Capital, donde se utilizó como tratamiento a la electroquimioterapia en tumor de las glándulas hepatoideas.

Se llevaron a cabo maniobras correspondientes para recoger más datos para la aproximación diagnóstica, como ser, una anamnesis detallada, examen clínico objetivo general y particular del paciente, seguidamente se recurrió a la toma de muestra, con punción con aguja fina para un estudio citológico donde se obtuvo como diagnóstico sugerente de adenoma de las glándulas hepatoideas.

INTRODUCCION

La electroquimioterapia (ECT por sus siglas en inglés) es un novedoso tratamiento muy efectiva en oncología utilizado en Europa desde 2006 para el tratamiento de tumores cutáneos y subcutáneos de cualquier histología.⁽⁶⁾ Se fundamenta en la acción sinérgica de un fármaco, administrado por vía sistémica, de un agente antineoplásico con baja permeabilidad celular, seguido de la aplicación de un campo eléctrico sobre la superficie del tumor, que produce la electroporación de las membranas celulares.⁽¹⁰⁾ Este campo provoca la apertura de poros en la membrana celular que permiten el ingreso de dicho agente y de esta forma aumentar su toxicidad en el interior del tumor unas 1000 veces.⁽⁶⁾ Estos poros pueden ser de naturaleza temporal, preservando la viabilidad celular como es el caso de la electroporación reversible. Esto permite la introducción de agentes al interior de la célula con el objetivo de lograr un efecto terapéutico, tratamiento denominado ECT.⁽¹³⁾ El agente más utilizado es la bleomicina en primer lugar, aunque existen estudios con cisplatino y doxorubicina. Como la bleomicina es escasamente permeable a la membrana celular, esta no ingresa en las células que no hayan sido “electroporadas”, o lo hace en muy baja concentración. Por este motivo, en la práctica, no se han registrado efectos adversos sistémicos por el uso de esta droga. La alta citotoxicidad intrínseca de la droga asegura que actuará sobre tumores de distintas histologías, pues es el campo eléctrico que permeabilizará las células lo que permitirá la entrada de la droga para que ejerza su acción. Una ventaja adicional, es que el campo eléctrico es aplicado con margen. El tejido sano tratado con el campo eléctrico se regenera “ad integrum”. Este tratamiento se utiliza cuando la posibilidad de resección quirúrgica completa resulta inviable o cuando el margen de resección realizado resultó incompleto o mínimo. Esta situación se da frecuentemente en neoplasias de la cavidad oral o cavidad nasal en donde la obtención de un margen de seguridad puede resultar dificultosa o incluso imposible.⁽⁶⁾

La utilidad de la ECT en regiones anatómicas en las que la terapéutica implicaría una intervención quirúrgica radical no aceptada por los propietarios de las mascotas está cobrando importancia en los últimos años. La aplicación como método de adyuvancia local en el área cicatrizal permite aumentar el intervalo libre de enfermedad de los pacientes.⁽⁶⁾

Electroquimioterapia

En el tratamiento con ECT es necesario asegurar la cobertura completa de las lesiones tratadas por el campo eléctrico de amplitud adecuada es esencial para garantizar la eficiencia y seguridad del tratamiento, esta condición está establecido por la geometría de los electrodos y el correspondiente parámetro eléctrico, que proporciona que todo el nódulo a tratar este cubierto en una o más aplicaciones de los electrodos. ⁽⁹⁾

Para enfatizar el punto en que la ECT, los pulsos eléctricos no están destinados a matar todas las células. ⁽⁹⁾

El origen de la electroquimioterapia

En primer lugar, en 1986, utilizando un generador de pulsos eléctricos de onda cuadrada, determinaron las condiciones de electropermeabilización en una gran mayoría de células expuestas a los pulsos, que fueron simultáneamente permeabilizado in-vivo. Un descubrimiento de la biología celular y la farmacología fue entonces posible, utilizando moléculas no permeables que podrían entrar en las células transitoriamente permeabilizadas y actuar sobre los objetivos intracelulares. La combinación de bleomicina y electropermeabilización celular que encontraron in vitro, un aumento de la toxicidad de este medicamento contra el cáncer en cientos de miles veces. ⁽⁹⁾

Consideraciones generales sobre la electroquimioterapia:

En condiciones fisiológicas normales, el campo eléctrico en la membrana es de aproximadamente 10V/cm; valor conocido como potencial transmembrana. Cuando se aplica un campo eléctrico por encima de este valor umbral, la membrana sufre cambios que conllevan al incremento de la conductancia y la permeabilidad, a este efecto se lo conoce como electropermeabilización. ⁽¹²⁾

A nivel de toda la célula, se comprenden las consecuencias de la exposición celular a este tipo de pulsos eléctricos. En la presencia del campo eléctrico externo, se genera un cambio en la diferencia de potencial transmembrana. Se superpone a la diferencia de potencial transmembrana en reposo y se puede calcular basados de las ecuaciones de Maxwell (esta ecuación también llamada ley de Ampere- Maxwell habla sobre que las fuentes primarias del campo magnético son las corrientes eléctricas, es decir las cargas en movimientos y que un campo eléctrico variable produce un rotacional del campo

Belén

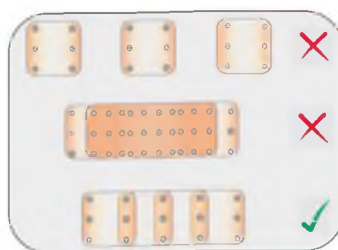
DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

magnético incluso en ausencia de corrientes), siempre que se establezcan algunas aproximaciones. Por encima del valor umbral del potencial transmembrana neto, se producirán cambios en la estructura de la membrana, lo que hará que la membrana celular permeable a moléculas de otro modo no permeables. ⁽⁹⁾

Es importante considerar ciertos factores para garantizar que la aplicación del campo eléctrico sea exclusivamente sobre el volumen tumoral y el margen de tejido sano. La intensidad del campo eléctrico mundialmente aceptada para producir la electroporación es de 1.000 V/cm. Es importante que este campo se entregue uniformemente, y esto depende fundamentalmente de un diseño y geometría adecuada del electrodo y un generador de pulsos capaz de mantener la tensión estable. ⁽¹³⁾

Los pulsos eléctricos son solo un medio para permeabilizar transitoriamente las células y administrar fármacos no permeables o de baja permeabilidad dentro de las células. Por su naturaleza física, la permeabilización celular obtenida mediante la aplicación de pulsos eléctricos es una forma muy eficaz de vectorizar fármacos. De hecho, al contrario, a la permeabilización química, sin residuos (excepto los medicamentos citotóxicos) que quedan residuos en el cuerpo después del tratamiento y el volumen tratado se puede controlar mediante del tipo de electrodos y de su posicionamiento con respecto a los nódulos tumorales. Se puede lograr una especie de "dosimetría" para limitar el volumen de tratamiento. Además, por la seguridad del procedimiento, el control en línea de la tensión también es posible, para evitar la entrega de voltajes excesivos ⁽⁹⁾

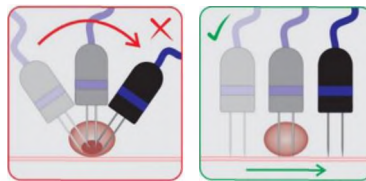
Es importante prestar atención al momento del tratamiento, y producir sólo una ligera superposición de las zonas tratadas. Lo suficiente como para asegurar que no hayan quedado zonas sin tratar. Por otro lado, es muy importante que esta superposición no sea excesiva, es decir que se trate el mismo volumen más de una vez, ya que esto hace que se produzca electroporación irreversible con la consecuente necrosis indeseable del tejido. **(Figura 1)** ⁽¹³⁾.



Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO**Figura 1. Esquema de disposición de las formas incorrectas y forma correcta de apoyar el electrodo. Extraído de TELLADO, M. N; MAGLIETTI, F. H. 2019**

Si bien en el tejido tumoral puede no ser un problema, en el margen de tejido sano es inaceptable. Para lesiones redondeadas que protruyen, siempre colocar el electrodo perpendicular a la superficie donde se localiza el tumor. Cuando la lesión a tratar es muy dura o fibrosa, existe la posibilidad de que las agujas excursionen, ya sea separándose o acercándose. En el primer caso, pueden hacer que el campo eléctrico resulte insuficiente. (Figura2) ⁽¹³⁾

**Figura 2. Modelo correcto e incorrecto de colocar el electrodo en lesiones redondeadas. Extraído de TELLADO, M. N; MAGLIETTI, F. H. 2019**

En el segundo, aumentan el riesgo de arco entre las agujas. Es importante la introducción cuidadosa de las agujas en las masas de gran dureza, y comprobar que no se hayan desviado para garantizar la efectividad del tratamiento. ⁽¹³⁾

Electroporación celular

La electroporación celular, se basa en la generación de poros hidrofílicos de larga duración responsables para el transporte de moléculas a través de la membrana. Pero estos poros nunca se han observado en las membranas de las células sometido a pulsos eléctricos "efectivos" (excepto en condiciones en las que los "poros" observados se consideraron como artefactos experimentales). Otra teoría supone que no hay agujeros, que lo que sucedería es que en la estructura ordenada de la bicapa lipídica se perdería debido a las fuerzas electrocompresivas creadas por el aumento del voltaje de transmembrana. Entonces el agua podría entrar en la membrana a través de los defectos creados en la estructura de la misma, y la hidratación de la membrana debería aumentar el coeficiente de permeabilidad de las moléculas hidrófilas como bleomicina o cisplatino. ⁽⁹⁾

La ECT se puede aplicar usando ya sea electrodos invasivos (por ejemplo, agujas) o electrodos de superficie (placas metálicas). En el último caso (uso de pulsos transcutáneos), la duración del pulso es de hecho suficiente para romper la compleja barrera eléctrica constituida por el estrato córneo y luego para permeabilizar los tumores

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

subcutáneos. Cualquier electrodo utilizado existe una regla simple para garantizar la eficacia de la electroquimioterapia; el tumor debe estar cubierto por los campos eléctricos y, por lo tanto, la entrega de los pulsos eléctricos debe repetirse si fuera necesario y así se evitaría la posibilidad de dejar parte del tumor sin tratar. ⁽⁹⁾

Equipo

Existen en el mercado numerosos electroporadores para electroquimioterapia cada uno con sus particularidades. La primera distinción que debemos hacer es si el equipo es de uso de laboratorio o de uso médico. Los equipos de laboratorio son manuales, es decir, el usuario debe conocer perfectamente los parámetros que debe utilizar, y cómo su uso no está pensado para la clínica no necesita contar con normas de seguridad tan estrictas como los equipos médicos. ⁽¹³⁾

Los equipos de uso médico, normalmente son automáticos, para evitar errores en la configuración del mismo. Suelen contar con diversos mecanismos de seguridad, y deberían estar separados de la línea de alimentación mediante opto acopladores. Esto último quiere decir que no hay conexión directa entre la corriente que entra por la toma y el paciente, sino que están separados por diferentes circuitos de seguridad, y ante una falla, por lo tanto, no hay riesgo de electrocución. También es importante que cuente con medidas de control de arco, ya que es un evento relativamente frecuente en la práctica médica. Al acercarse las agujas demasiado, por excursión de las mismas dentro del tejido, es posible que se produzca una chispa. El equipo debe detectar este evento y detener inmediatamente la administración del pulso y avisar al operador que esto ha ocurrido. La chispa no sólo no produce un campo eléctrico suficiente, sino que además puede producir quemaduras en el tejido. ⁽¹³⁾

Los electroporadores oncológico son específicos con un número de agujas variables, con agujas de distinto calibre, rectos o angulados, con placas paralelas o incluso de una sola aguja; con la finalidad de adaptar el tratamiento a diferentes regiones. Un aspecto que resulta muy importante es la cantidad de corriente que entrega un equipo, si la corriente es baja, uno está limitado a electrodos de pequeño tamaño o superficiales. La alta entrega de corriente, permite mantener el voltaje constante aún en las condiciones más exigentes, que serían tumores de gran tamaño, o muy sangrantes. La presencia de sangre en la zona de tratamiento baja la resistencia del tejido, y por lo tanto aumenta

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

considerablemente el requerimiento de corriente para mantener el campo eléctrico constante (ley de Ohm).⁽¹³⁾

La frecuencia de aplicación resulta muy importante, frecuencias bajas provocan una contracción por cada pulso administrado. Es decir, como los trenes de pulsos se componen de 8 pulsos, con equipos más lentos que 150 Hz, observaremos 8 contracciones con cada aplicación. Esto cobra importancia especialmente en animales de mayor tamaño, o en zonas sensibles. Un equipo de alta velocidad permite que cada tren de pulsos sea percibido como un sólo pulso, y por lo tanto se evidencia una sola contracción.⁽¹³⁾

El electrodo debe proporcionar un campo de 1.000V/cm, y esto se calcula de forma sencilla a través de la separación de las agujas. Para agujas a 4 mm, basta con configurar el equipo en 400 V, de esta forma el campo generado será de 1.000 V/cm. Se entregarán entonces 8 pulsos cuadrados de 100 us de duración, a una frecuencia que puede variar entre 1 y 5.000 Hz.⁽¹³⁾

Los electrodos son descartables esta característica se han vuelto imprescindibles, ya que tan pronto luego del primer tratamiento, se forma una película de óxido sobre las agujas del electrodo. Esta película, que en agujas de acero inoxidable se percibe como una pérdida del brillo característico que tiene la aguja nueva, afecta la uniformidad del campo eléctrico. Esto puede bajar en gran medida la efectividad del tratamiento, por lo que, para evitar realizar mantenimiento de las agujas en cada tratamiento, se recomienda su descarte y utilización de agujas nuevas. Además, esto permite realizar cada tratamiento con agujas con buen filo, disminuyendo el trauma del tratamiento.⁽²⁾

Los mecanismos de seguridad que debe tener para proteger al médico y al paciente. Un evento frecuente durante los tratamientos es la ocurrencia de cortocircuitos. Esto se produce cuando la conductividad entre las agujas baja bruscamente (por la presencia de sangre, tejidos necróticos o incluso por la permeabilización de las células), provocando la circulación de una alta cantidad de corriente en forma de una chispa. El equipo debe ser capaz de reconocer este fenómeno y suspender el pulso de inmediato. De otra forma un exceso de corriente circula por el tejido tratado produciendo una quemadura, sin producir el efecto de electroporación. A veces los cortos pueden producirse porque las agujas se doblan y se tocan dentro del tejido, en esta ocasión el equipo también debe reconocer esto y cortar la entrega de pulsos, ya que el campo resultará insuficiente. Un

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

equipo seguro, siempre está completamente aislado de la línea, no habiendo conexión directa entre la corriente de la toma y el paciente. ⁽²⁾

Tipos de electroporación

La ECT no es el único tratamiento basado en electroporación, sino que existen otras terapéuticas que se basan en sus principios. ⁽¹³⁾

- **Electrotransferencia génica (GET)**

Consiste en utilizar los poros generados para la introducción de material genético al interior de la célula. Este material denominado plásmido es ADN doble cadena circular. Luego de ingresar a la célula, el plásmido se transloca al núcleo donde comienza su transcripción. Una característica importante es que el plásmido no se integra al ADN celular, por lo tanto, no existe riesgo de malignización de las células afectadas (por ruptura de genes supresores de tumor), ni riesgo de transmisión a la descendencia. Otra ventaja es que, al no utilizar vectores virales, no hay riesgo para pacientes inmunosuprimidos, ya que no existe riesgo de transformación del virus con el consecuente aumento de su infectividad. Mediante la transfección de diferentes plásmidos de ADN es posible generar una respuesta inmune contra el tumor. ⁽¹³⁾

- **Electroporación con calcio (Ca²⁺+EP)**

En este caso se reemplaza el agente antineoplásico por calcio administrado por vía intratumoral. Este procedimiento posee una respuesta objetiva menor que la ECT convencional, rondando al 70% de respuesta objetiva. La ventaja de este procedimiento está relacionada con la reducción de costos, ya que no se utiliza ninguna droga. Su uso es interesante para los casos que ya han recibido la dosis máxima de bleomicina (400.000 UI/m²). También posee selectividad para las células en replicación. ⁽¹³⁾

- **Electroporación irreversible (IRE) y Nano electroporación (NEP)**

La electroporación irreversible se basa principalmente en aumentar el número de pulsos para que la permeabilización de la membrana no sea transitoria sino permanente. Esto resulta en la muerte celular por necrosis. Este tipo de procedimiento basado en electroporación tiene la particularidad de no utilizar ninguna droga para ejercer su efecto, lo que puede verse como una ventaja para los casos en los que se han llegado a los límites máximos tolerados de los fármacos comúnmente utilizados para la electroporación. Por otro lado, la muerte celular al ser por necrosis principalmente, tiende a producir úlceras y cicatrización por segunda intención, lo que conlleva una

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

recuperación más lenta. Principalmente se utiliza para el tratamiento de tumores profundos, o para tumores cerebrales con gran éxito. La nano electroporación, es una variante del tratamiento, se genera la permeabilización irreversible de las células, pero con diferentes parámetros eléctricos. En este caso, se utilizan pulsos de muy corta duración, del orden de los nanosegundos, pero con campos 10 o 20 veces superiores a los utilizados para electroquimioterapia. ⁽¹³⁾

Bleomicina

La bleomicina es un antibiótico soluble en agua que fue aislado por primera vez por Umezawa y col. en 1966, que se utiliza actualmente en la terapia contra el cáncer. ⁽¹⁵⁾ Fue aislado de un hongo del suelo, *Streptomyces verticillus*. Se ha clasificado como un antibiótico antitumoral debido a su origen y como agente que establece enlaces cruzados del ADN por su mecanismo de acción. ⁽¹⁾ La bleomicina, es una molécula no penetrante (un fármaco no penetrante es una molécula que no puede difundirse a través de la membrana plasmática debido a su tamaño y propiedades físico-químicas) y que no se transporta activamente a través de la membrana plasmática. ⁽⁹⁾

El mecanismo de acción de la bleomicina es un compuesto bifuncional que contiene una zona de unión al ADN y tiene una zona oxidorreductora activa que fija la forma ferrosa del hierro. El ADN se escinde cuando el ion ferroso dona un electrón al oxígeno en la hebra de ADN. Así, la lesión del ADN inducida por la bleomicina depende de la concentración de hierro y de los niveles de oxígeno en el interior de la célula. La resistencia está mediada por las alteraciones en la captación celular del fármaco, la disminución de la capacidad para dañar el ADN y el aumento de las velocidades de reparación del ADN. Sin embargo, lo más importante para la resistencia farmacológica es la presencia de la enzima de degradación celular llamada bleomicina hidrolasa. ⁽¹⁾

El mecanismo por el cual ingresa la bleomicina en las células que no son expuestas a los pulsos eléctricos, es que necesitan de la unión a una proteína de membrana. Esta proteína transporta la bleomicina dentro de las células a través de la vía endocitótica. La entrada de esta droga está limitada por el número de proteínas transportadoras expuestas en la superficie celular y por la velocidad con que las proteínas se retiran de la membrana, que está relacionada con la tasa de endocitosis de la célula. Este mecanismo de captación limita en realidad la toxicidad de la bleomicina. Por el contrario, después de la electroporación de la célula, las moléculas de la droga se difunden casi libremente dentro de la célula. ⁽⁹⁾

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

La electropermeabilización permite que un número definido de moléculas de bleomicina entren directamente en la célula citoplasmática. Tal procedimiento ha revelado que esta droga tiene un gran poder intrínseco que es altamente citotóxica. El mecanismo de muerte celular causado por la bleomicina está estrechamente relacionado con el número de moléculas de bleomicina introducidas en el citoplasma celular por lo cual es capaz de inducir dos tipos de muerte celular dependiendo del número de moléculas de bleomicina internalizadas después de la electropermeabilización. Cuando solo ingresan unos pocos de miles de moléculas de bleomicina (baja concentración), las células muestran una detención en la fase G2- M del ciclo celular y se agrandan y multiplican su núcleo y mueren después de un período correspondiente a tres tiempos de duplicación. Por el contrario, cuando varios de millones de moléculas de bleomicina ingresan (alta concentración), se produce cambios morfológicos que se observan idénticos a la apoptosis, así como la fragmentación muy rápida del ADN en fragmentos de tamaño oligonucleosómico este último es el sello distintivo de la apoptosis en etapa tardía. Esta fragmentación que se produce en unos pocos segundos después del ingreso a la célula de la bleomicina, es consistente con la entrada al núcleo para luego producir la escisión de la cromatina por la bleomicina. El valor de la digestión del ADN como paso temprano y es esencial en los cambios morfológicos asociado con la apoptosis. ⁽¹⁵⁾

Este último mecanismo concluye en que las células mueren porque algunas roturas de la doble hebra permanecen sin reparar, la citotoxicidad se revela cuando las células intentan dividirse porque sus cromosomas están fragmentados, mientras que las células inactivas, que no se dividen, permanecen vivas (metabólicamente estables) ya que la probabilidad de que estas roturas del ADN afecten la expresión de un gen es casi nulo. El proceso de muerte celular da como resultado una muerte selectiva de las células en división constante (células tumorales) que en realidad evitan la división normal de las células alrededor del tumor tratado. ⁽⁹⁾

Muerte celular:

La muerte celular se puede clasificar ya sea como necrosis o apoptosis. A nivel morfológico, la necrosis es asociado con la hinchazón celular, la ruptura de membranas y la disolución de una estructura organizada. En contraste, la apoptosis es caracterizado por la contracción celular y la condensación de cromatina. ⁽¹⁵⁾

Durante la apoptosis, la digestión del ADN internucleosómico es causada por activación de una endonucleasa endógena, que se cree que juega un papel central en la apoptosis.

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

En algunos, pero no en todos los casos en los que la muerte ocurre por apoptosis, la inhibición de la síntesis de proteínas por CH previene la aparición de la escalera oligonucleosomal; esto sugiere que la apoptosis a menudo depende de metabolismo activo y síntesis de proteínas por la célula moribunda. La endonucleasa también puede desencadenarse por la acidificación intracelular. ⁽¹⁵⁾

La muerte mitótica es generalmente un proceso lento que depende de actividad mitótica durante la cual las células generalmente completarían al menos una mitosis antes de su desintegración. ⁽¹⁵⁾

Vía de administración de la Bleomicina

Existen dos formas diferentes de administrar la droga, de forma local o sistémica. Este último corresponde fundamentalmente a la vía endovenosa permitiendo que el fármaco llegue al tumor a través del torrente sanguíneo y se difunda desde los vasos hacia el tumor. La cantidad de bleomicina requerida para efectos antitumorales eficientes en presencia del suministro de pulsos eléctricos, son lo suficientemente bajos. La única precaución puede ser la administración de un fármaco antihistamínico para prevenir las reacciones alérgicas que pueden ocurrir dos horas después de la administración en bolo de bleomicina. La ventaja de la inyección sistémica radica en la posibilidad de tratar varios nódulos a la vez, o nódulos grandes, dentro de la ventana terapéutica determinada de 8 a 28 min después de la inyección intravenosa en bolo de 15 000 UI/ m², eso equivale a 15 mg/ m². Es importante recordar que las partes en crecimiento de los tumores están bien vascularizadas, por lo tanto, estarán bien perfundidos por el fármaco, asegurando la eficiencia de la electroquimioterapia. No obstante, también es importante señalar que la bleomicina debe administrarse en bolo y no en perfusión prolongada, porque es necesario alcanzar una concentración mínima en el tejido. Evidentemente, la inyección intratumoral de bleomicina requiere, en principio, menos bleomicina. Las cantidades recomendadas en el POE depende del volumen del tumor. Por lo tanto, la cantidad total inyectada depende del volumen del nódulo, y sobre el número de nódulos a tratar. Eso es obvio, para el tratamiento de grandes masas tumorales o de un gran número de los nódulos, se puede perder la ventaja de una reducción de la dosis, con respecto a la inyección sistémica. De lo contrario, la necesidad de inyectar cada nódulo por separado hace que el procedimiento sea más largo y también menos seguro porque es muy difícil para perfundir de forma fiable toda la masa tumoral. ⁽⁹⁾

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

La vasculatura del tumor es estructural y funcionalmente anormal; los vasos sanguíneos tienen fugas y son tortuosos, dilatados y saculares y tienen un patrón aleatorio de interconexión. En los tumores sólidos, estos vasos aberrantes determinan un aumento en la salida de líquido de estos, junto con la contribución de la compresión provocada por la proliferación de células cancerosas, lo que lleva a un aumento de la presión hidrostática intersticial. El flujo heterogéneo de sangre y la hipertensión intersticial suponen un serio obstáculo para los agentes antineoplásicos, especialmente en el caso de tumores grandes con un sistema vascular más amplio que tienen más probabilidades de tener áreas tumorales a las que no se puede llegar por vía sistémica. Esta característica de los vasos tumorales podría conducir a una distribución insuficiente de bleomicina cuando se administra por vía sistémica. Las sesiones repetidas de ECT podrían provocar modificaciones en las características de los tumores, como la reducción de su tamaño y cambios en su vasculatura que mejoran la respuesta al tratamiento después de cada sesión. Por estos motivos, la realización de muchas sesiones de tratamiento puede mejorar los resultados obtenidos en la primera sesión, aumentando, sin embargo, el coste del tratamiento y sus riesgos relacionados con múltiples procedimientos anestésicos. ⁽⁷⁾

La bleomicina sin modificar se concentra en piel, pulmones, riñones, peritoneo y vasos linfáticos, pero las concentraciones son bajas en la médula ósea. La bleomicina se elimina por los riñones, y se debe reducir la dosis cuando se administra a pacientes con insuficiencia renal. ⁽¹⁾

El efecto adverso más significativo de la bleomicina es la toxicidad pulmonar que, en algunos casos, puede provocar fibrosis pulmonar irreversible y mortal. ⁽¹⁾

La susceptibilidad del tejido pulmonar a la acción de la bleomicina se debe en parte a la carencia en este órgano de la hidrolasa inducida por bleomicina, enzima que permite el metabolismo del fármaco a nivel hepático, esplénico, intestinal y medular. Uno de los mecanismos de lesión descritos corresponde a la reacción química de activación de la bleomicina por medio del Fe^{+2} , que reduce el oxígeno y forma radicales libres que alteran la membrana alvéolo-capilar al oxidar lípidos, clivar ARN y ADN e hidrolizar proteínas. Así mismo, al descomponerse la bleomicina genera radicales hidroxilos que forman especies reactivas lesivas. La bleomicina también produce lesión endotelial directa y síntesis de citoquinas. El proceso tiene inicio al activarse el macrófago alveolar, el cual dirige la respuesta inflamatoria hacia Th1 por medio del factor de

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

necrosis tumoral alfa y las interleucinas 1beta, 6 y 18 que generan apoptosis del epitelio alveolar y del endotelio via Fas/Fas-ligando. ⁽⁵⁾

Usos de la electroquimioterapia en caninos

Las neoplasias que por su ubicación se vean dificultada su resección quirúrgica (a juzgar por los márgenes libres) como bordes palpebrales, plano nasal, margen anal, así como en neoplasias cutáneas o subcutáneas múltiples, o localizadas en distal de los miembros tienen una indicación correcta para la electroquimioterapia. ⁽¹³⁾

Características y tipos de neoplasias:

- Los carcinomas de células escamosas (Según las series: Respuesta Objetiva (RO) del 92%), carcinomas basocelulares, fibrosarcomas (RO del 83%), y melanomas cutáneos o subcutáneos presentan (RO del 93%) una alta tasa de respuesta local. En los casos de presentación múltiple, la cirugía puede ser utilizada en lesiones de gran tamaño y la electroquimioterapia puede realizarse para el tratamiento de lesiones más pequeñas o satélites. Especialmente cuando hay un gran número de lesiones que requiera una resección demasiado extensa. ⁽¹³⁾
- Los mastocitomas, más allá del grado, tienen la limitante del tamaño, deben ser circunscriptos o focalizados y no con un patrón difuso. Como son enfermedades que suelen tener límites imprecisos, resultan tener una muy buena respuesta, sobre todo en combinación con otras modalidades terapéuticas. ⁽¹³⁾
- En tumores que se localizan en la cavidad oral, particularmente el melanoma, presenta una muy buena respuesta. Dependiendo del estadio según las series que presentaron que: Estadio I RO del 100%, Estadio II RO del 89.5%, Estadio III RO del 57.7%, y Estadio IV del 36.4%. Siendo la localización caudal y compromiso óseo del tumor, los factores de peor pronóstico. De igual manera los fibrosarcomas y carcinomas orales suelen responder de forma muy satisfactoria a esta terapia. Los pacientes con compromiso óseo, logran una mejora importante en la calidad de vida, sin embargo, tienen una tasa de sobrevida menor que con la amputación. ⁽¹³⁾
- Los tumores de tipo linfoide han mostrado muy buena respuesta, pero solo en la zona tratada, con lo cual, por la naturaleza de la enfermedad, es una opción válida como paliativa, solo para un número reducido de pacientes en los que alguna lesión genere deterioro de la calidad de vida. ⁽¹³⁾
- Tumores de la cavidad nasal, principalmente carcinomas y Tumor Venéreo Transmisible, pueden tratarse directamente a través del orificio nasal. En estos casos,

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

deben cumplirse ciertas condiciones particulares: Que el tumor no invade la región más caudal de la cavidad nasal, la retro-órbita, la placa cribiforme del etmoides y/o la nasofaringe. Para este tipo de tumores cumpliendo los criterios de inclusión, han obtenido un 91% de respuestas objetivas, con una supervivencia a dos años significativamente mayor que cuando se trata los mismos tumores con cirugía más quimioterapia. ⁽¹³⁾

- Tumores localizados en órganos abdominales como riñones, hígado, peritoneo o adrenales han sido tratados con ECT de forma transoperatoria con buena respuesta reportada en algunas publicaciones. ⁽¹³⁾

- Tumores en tiroides y sistema nervioso central han sido tratados y sus resultados publicados; sin embargo, permanecen en el terreno experimental. El avance de la técnica plantea muy buenas expectativas de terapia en estos casos, donde se debe considerar el uso de electrodos específicos y ajustar el campo eléctrico para cada tejido. ⁽¹³⁾

- Existen publicaciones recientes del uso de ECT en carcinomas de vejiga con resultados alentadores, el rol actual es de adyuvancia con quimioterapia en carcinomas de células transicionales. En estos casos la utilización de histopatología por congelación transoperatoria tiene un rol clave para definir los márgenes de la zona a tratar. ⁽¹³⁾

- Tumores del SNC, ha sido más difundido el uso de electroporación irreversible sola o combinada cirugía convencional para tratamientos de meningiomas y gliomas en caninos. Se prioriza la electroporación irreversible sobre la ECT por la dificultad que presenta la bleomicina para pasar a través de la barrera hematoencefálica. ⁽¹³⁾

- En el caso del Tumor Venéreo Transmisible, la ECT logra una respuesta completa equiparable al tratamiento convencional con vincristina o a la radioterapia. La indicación para el uso de ECT en estos pacientes sería solo para casos en los que por alguna razón el paciente no pueda recibir quimioterapia (Hembras gestantes o lactantes, reproductores, pacientes con toxicidad conocida al tratamiento o resistentes a la quimioterapia). ⁽¹³⁾

Ventajas y desventajas de la electroquimioterapia

Las ventajas de este tratamiento son que, además de ser rápido de realizar, mediante la potenciación local de absorción del fármaco mediante la aplicación de pulsos eléctricos, utilizando dosis más bajas de medicamentos quimioterapéuticos de lo que se necesitan la quimioterapia, lo que resulta en una disminución de los efectos secundarios sistémicos.

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

También es de corta duración las sesiones del tratamiento, a dosis bajas de quimioterapia e insignificantes efectos secundarios, así como el hecho de que el sujeto no tiene que permanecer en el hospital. ⁽¹⁶⁾

Una de las ventajas más importante de la ECT es la selectividad hacia las células tumorales en división. Los tejidos normales ubicados alrededor del nódulo tumoral a menudo ya están infiltrados por células tumorales que pueden originarse recaída de la enfermedad después de un período de tiempo impredecible. Porque de la agresividad de los tratamientos tumorales clásicos, los márgenes no se tratan extensamente. En el caso de la administración intravenosa de bleomicina, las cantidades de bleomicina en los fluidos intersticiales del tumor y, por tanto, la cantidad de bleomicina que ingresa a las células, provocan el proceso de muerte celular mitótica. Esta situación abre la posibilidad de un tratamiento seguro de grandes márgenes alrededor de los nódulos tratados. ⁽⁹⁾

En quimioterapia, uno de los principales problemas es cómo administrar una cantidad suficiente de fármaco quimioterapéutico en las células tumorales para combatir las mismas, mientras tanto la ECT minimiza la concentración del fármaco en células sanas y, por tanto, respetando los tejidos normales. En quimioterapia de pequeños animales, mielosupresión y la toxicidad gastrointestinal son los efectos secundarios más comunes. ⁽¹⁶⁾

La bleomicina puede inducir efectos adversos retardados, especialmente en combinación con quimioterapia sistémica y otros agentes o combinada con terapia de radiación. Los síntomas de toxicidad agudas incluyen fiebre, anorexia, vómitos y reacciones alérgicas, incluida la anafilaxia. Los efectos tóxicos crónicos incluyen efectos dermatológicos, estomatitis, neumonía y fibrosis pulmonar. ⁽¹⁶⁾

Además de las ventajas, también hay algunas desventajas de la ECT. En pacientes humanos, el dolor es un factor limitante. En animales, el dolor se puede evitar con sedación del paciente y levantando el nódulo tumoral tratado mientras se aplican los pulsos eléctricos. ⁽¹⁶⁾

Otra desventaja de la ECT en medicina veterinaria es la aparición de necrosis tumoral, que es, de hecho, una consecuencia del tratamiento exitoso. El tamaño de la necrosis tumoral dependía del tamaño del tumor tratado. Es importante destacar que los animales no mostraron signos de dolor debido a la presencia de necrosis. Sin embargo, los dueños de los animales debían estar dispuestos a mantener limpia la herida. Las indicaciones

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

para los propietarios, es que necesitan un cuidado de las heridas por poco tiempo, ya que aproximadamente 1 semana después de la terapia, generalmente, se desarrollará una costra superficial, que se caerá en 5 semanas. ⁽¹⁶⁾

Estructuras glandulares en región perianal

Los perros poseen múltiples glándulas, algunas son exclusivas de la zona como son: las perianales o glándulas circumanales (hepatoides), del saco anal y anales. ⁽⁸⁾

- Glándulas anales: definidas como glándulas tubuloalveolares y sudoríparas que se abren hacia el exterior en la zona intermedia y columnar del conducto anal. Se ubican laterales y craneales a las glándulas hepatoides circumanales, distribuyéndose en una banda en forma de uvas con un espesor de 5 milímetros de ancho. La secreción en el perro es de tipo grasa. ⁽³⁾
- Glándulas del saco anal: se encuentran en la pared del saco y se abren en él. Están compuestas por túbulos grandes, enrollados, apocrinos y sudoríparos. En la pared del ducto también hay túbulos similares que contienen acinos sebáceos por lo que se considera un reservorio de la secreción de glándulas de esa pared en donde la secreción puede ser de mal olor, de tipo serosa o líquido-pastosa. ⁽³⁾
- Glándulas hepatoides circumanales: localizadas alrededor del ano y en la zona cutánea principalmente, se encuentran también dispersas en áreas como prepucio, cola, miembros pélvicos y tronco, pueden alcanzar un radio de cuatro centímetros y un espesor de ocho milímetros. También se encuentran en la pared del saco anal y pueden extenderse periféricamente a una corta distancia bajo la piel. Respecto al tipo de glándula, varios son los autores que la describen. La glándula hepatoide circumanal es una estructura bipartita consistente en una porción superficial sebácea y una profunda no sebácea, en donde las células hepatoides vacuoladas sólo se encuentran en las glándulas hepatoides circumanales de recién nacidos y cachorros jóvenes, además de señalar que éstos, aún no tienen ductos en las glándulas. Otro autor comparte la afirmación de Evans, pero agrega que las glándulas hepatoides circumanales tienen una función principalmente endocrina, sin embargo, lo anterior es rebatido por autores que aseguran que la secreción de la glándula hepatoide circumanales es de tipo proteica y que esta es secretada vía merocrina, iniciando su trayecto desde las células hepatoides hacia la abertura de los túbulos intercelulares,

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

pasando luego a los conductos eferentes paralelos a las fibras del esfínter anal externo, penetrando de esta forma en los canales pilosos y desde allí es excretada hacia la superficie de la piel. Además, éstos últimos, le agregan una función ligada principalmente la producción de feromonas en caninos. ⁽³⁾

Generalidades de tumores de las glándulas perianales

De acuerdo a las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los tumores de las glándulas hepatoideas circumanales en los caninos domésticos pueden ser clasificados en tres grupos: adenomas, adenocarcinomas y epitelomas de las glándulas hepatoideas circumanales o perianales.⁽³⁾ Las glándulas perianales se localizan principalmente alrededor del ano y en la base de la cola; sin embargo, también pueden encontrarse en el muslo, prepucio y en la línea media dorsal y ventral desde la base del cráneo hasta el ombligo. Los tumores perianales pueden presentarse en cualquiera de esas localizaciones. Tanto en los adenomas como en los adenocarcinomas de glándulas perianales se han encontrado receptores para andrógenos, estrógenos y para las hormonas de crecimientos. Las neoplasias malignas más frecuentes son los adenocarcinomas de glándulas perianales y de las glándulas apocrinas. ⁽⁴⁾

Los adenomas perianales son los tumores más comunes en el perro (80%). Constituyen la tercera neoplasia más frecuente en el perro macho ya que son andrógeno-dependientes. Aparece 12 veces más a menudo en perros machos enteros que en hembras enteras y son más habituales en aquellas a la que se ha realizado la ovariectomía porque estas últimas o aquellas que sufren de hiperadrenocorticismo se genera un desequilibrio en la relación estrógeno-andrógeno que favorece el crecimiento de los adenomas. Son hormonas dependientes y normalmente disminuyen de tamaño después de la castración ⁽⁴⁾. Aunque infrecuente, podría suceder que en perros castrados con antecedentes de este tumor la recidiva en la misma localización puede ser resultado de la estimulación de glándulas hepatoideas hiperplásicas preexistentes por andrógenos endógenos más probablemente de origen adrenal. ⁽⁸⁾

Las características morfológicas de estos tumores pueden ser únicos o múltiples y habitualmente son pequeños, elevados, firmes y bien definidos; sin embargo algunos son grande y ulcerados. ⁽⁴⁾

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

Por otra parte, los epitelomas y carcinomas de glándulas hepatoideas no dependen de andrógenos para su crecimiento, y por eso se desarrollan en animales de ambos sexos, tanto castrados como enteros. ⁽⁸⁾

Existe una mayor incidencia de neoplasias anales en perros enteros con edad entre los 7 a 12 años, sin embargo, no hay predisposición de raza, la mayor incidencia de tumores anales se presenta en machos en comparación con hembras y de tumores anales. Se reportan varias razas con mayor riesgo de desarrollarlas incluyendo Cocker Spaniel inglés, Dachshund, Alaskan Malamute, Springer Spaniel inglés, Pastor Alemán Y Terriers. ⁽⁸⁾

Adenoma de las glándulas hepatoideas

El adenoma de glándulas hepatoideas es un tumor benigno epitelial que se puede desarrollar alrededor del ano, región de la cola y prepucio de los perros. ⁽⁸⁾

El tumor más corriente originado a partir de las glándulas hepatoideas (también denominadas glándulas perianales o circumanales) es el adenoma. Es más frecuente en machos enteros gerontes (63% de este tipo tumoral) y parece ser estimulado por la secreción de andrógenos. La hormona de crecimiento también puede intervenir en el desarrollo tumoral, aunque no parece ser decisiva para la progresión hacia la malignidad. Las perras con adenomas glándulas hepatoideas pueden tener secreción ectópica de testosterona desde las glándulas adrenales. Estos tumores también pueden originarse en otras áreas: si bien el perineo fue el asiento del 89% de estos tumores, 7% se encontraron en el rabo, 3% en el abdomen, y 1% en otros lugares. ⁽¹¹⁾

Los adenomas y adenocarcinomas perianales no son clínicamente diferenciables por su apariencia. La mayoría son benignos, pero los malignos también se presentan en machos enteros. El diagnóstico definitivo se establece mejor con la biopsia quirúrgica. Los criterios microscópicos de malignidad incluyen el grado de invasión y la mayor proporción de células de reserva, así como también el pleomorfismo nuclear e incremento de las mitosis. ⁽¹¹⁾

La mayoría de los adenomas en los machos caninos regresan luego de la castración. Se puede hacer la escisión quirúrgica del adenoma de glándulas hepatoideas, pero a menos que la fuente de la estimulación androgénica sea eliminada, se producirán nuevos tumores en otros sitios. ⁽¹¹⁾

Los adenomas y la hiperplasia pueden retroceder hasta en el 95% de los casos posteriores a la castración, sin embargo, los nódulos sospechosos deben ser biopsiado

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

para un diagnóstico histopatológico definitivo. Además, los adenomas y la hiperplasia pueden retroceder después de terapia con estrógenos. Sin embargo, el riesgo potencial de la mielosupresión después de la terapia con estrógenos limita su uso. ⁽¹⁶⁾

OBJETIVOS

- I. Exponer las bases científicas referentes al uso de la electroquimioterapia como tratamiento.
- II. Describir los principales efectos fisiológicos derivados de la electroquimioterapia.
- III. Evaluar la eficiencia del tratamiento mediante controles posteriores.
- IV. Profundizar los conocimientos sobre la modalidad de electroquimioterapia para el tratamiento de tumores de glándulas hepatoideas.

MATERIALES Y MÉTODOS.

El presente trabajo se llevó a cabo en la Veterinaria del Sol, ubicada en la calle Mendoza al 1321 de la ciudad de Corrientes Capital. En la misma llegó una propietaria de un canino, para realizar una consulta al profesional sobre su mascota, debido a que ésta tenía una lesión alrededor del orificio anal.

Se realizó la correspondiente ficha clínica, seguida de la exploración clínica donde se tomaron todos los parámetros del animal, mediante los métodos generales de exploración semiológica.

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

☐ **Ficha clínica:**

-Reseña:

Datos del propietario:

Nombre y apellido: Merlina Rodríguez.

Domicilio: Ciudad de Corrientes capital.

Tel: 3794-406012

Datos del paciente:

Nombre: Pancho

Especie: canina

Raza: Dachshund

Sexo: macho

Pelaje: negro y marrón

Edad: 14 años

Talla: mediano

Aptitud: compañía

Peso: 9kg

-Motivo de la consulta: llegó a la consulta porque presentaba múltiples lesiones alrededor del orificio anal.

-Anamnesis: la propietaria manifestó que el animal presentaba lesiones alrededor de la abertura anal que comenzó hace aproximadamente 3 años. El canino presentaba dolor y se lamia en dicha región. En cuanto a la alimentación el paciente consumía alimento balanceado dos veces por día, también expreso que aceptaba agua y alimento de forma habitual. Con respecto a la defecación era normal, pero quedaban resto de heces en la lesión lo cual producía irritación de la región.

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

Se procedió al examen clínico completo del paciente, con especial énfasis en el aparato piel. Posteriormente, se practicaron métodos complementarios como ser: hemograma y bioquímica sanguínea, citología y también el día del tratamiento quirúrgico se hizo una biopsia para su posterior análisis histopatológico. Finalmente, el profesional actuante, procedió a implementar el tratamiento.

RESULTADOS.**Evaluación clínica:**

-Llama la atención: tumoraciones con lesiones ulcerosas e inflamación en la región perineal.

Examen del estado actual.

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

Examen objetivo general:

-Facies: Normal.

-Actitud: A la estación normal.

-Conformación: longilíneo.

-Constitución: Fuerte.

-Estado de nutrición: Regular.

-Temperamento: sanguíneo.

-Temperatura: 38, 5°C.

-Conjuntivas y mucosas: Normales.

Examen objetivo particular:

Sistema linfático: Normal.

Aparato respiratorio: Normal.

Aparato piel y anexos: Normal.

Aparato digestivo: Normal.

Aparato auditivo y de la visión: Normal.

Aparato reproductor: Normal.

Aparato locomotor: Normal.

Sistema nervioso: Normal.

Aparato piel:

- **Síntomas subjetivos:** presentaba dolor, aumento de sensibilidad y prurito en la región perineal que es provocado por las lesiones e irritación que presenta en dicha región (localizado), de duración intermitente, de baja intensidad.
- **Piel:**

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

El aspecto general del manto era bueno, de piel pigmentada con múltiples lesiones alrededor del orificio anal, de forma redondeada, las tumoraciones eran de diferentes tamaños en promedio de 2 cm por 3 cm, de superficie irregular ulcerosa, sangrante. No se observó la presencia de ectoparásitos. **(Figura 3)**

A la palpación en la región perineal presento aumento de sensibilidad, incremento local de temperatura y lesiones de consistencia firme.



Figura 3. Lesiones alrededor del orificio anal en la primera consulta del paciente.

Imagen cedida por M.V. Cardozo, Roberto.

- Métodos complementarios:

- Citología: se toman muestra para tres vidrios que son fijados y teñidos con metanol Giemsa.
 - Descripción macroscópica: múltiples nódulos alrededor del ano uno de ellos se encuentra ulcerado. De 0,5 a 1 cm aproximadamente. Evolución 1 año aproximadamente con crecimiento acelerado en este tiempo.
 - Descripción citológica: se observan clúster de células redondeadas y poliédricas, con núcleo redondeado y cromatina fina. Abundante citoplasma basófilo.
 - Diagnostico citológico: sugerente de adenoma de glándulas hepatoides.
- Hemograma:

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

- Hematocrito: 39%
- Eritrocito: $6,63 \times 10^{-6}$ / mm³
- Leucocitos: $9,80 \times 10^{-3}$ /mm³
- Hemoglobina: 13.00 g/dl
- V. C. M: 59.30 fl
- HB C. M: 33.33 g/dl
- Neutrófilos segmentados: 77.00%
- Neutrófilos en banda: 0.00
- Eosinófilos: 4.00%
- Basófilo: 0.00%
- Linfocitos: 12.00%
- Monocitos: 7.00%
- Bioquímica sanguínea:
 - Urea: 48.00 mg/dl
 - Creatinina: 0,41 mg/dl
 - Proteínas totales: 5,76 g/dl
 - Albuminas: 3.20 g/dl
 - Globulinas totales: 2,56 g/dl
 - Relación A/G: 1.25
 - GPT (ALT): 74.00 UI/L
 - GOT (AST): 10.00 UI/L
 - FAL: 373. 00 UI/L
 - Calcemia: 9.00 mg/dl
 - Colesterol: 210.00 mg/dl
 - Fosforo: 4.80 mg/dl
- Histopatología:
 - Material remitido: biopsia tumoral perianal.
 - Microscopia: Se recibe fragmento nodular de 1,2 x 0,8 cm. Superficie suavemente lobulada. Al corte pardoclaro, firme elástico.
Inclusión en parafina- coloración con Hematoxilina- Eosina/Giemsá
 - Microscopio: Los cortes histológicos muestran una proliferación multilobulada, conformada por lóbulos de diferentes tamaños conformados

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

en su mayor parte por una población celular que muestra núcleos redondeados y centrales, con nucleolos y sin actividad mitótica, y citoplasma amplio, bien delimitado eosinofílico intenso. Acompaña una población celular de mucho menor cuantía, constituida por células más pequeñas de núcleos pequeños y regulares y escaso citoplasma acidófilo. Dichos lóbulos se hallan septados por delicados tabiques de todo conectivo laxo, vascularización

- **CONCLUSIÓN DIAGNOSTICA**

TUMOR PERIANAL, BIOPSIA INCISIONAL: Hallazgos morfológicos compatibles con ADENOMA DE GLANDULAS HEPATOIDES. No se observan signos histológicos de malignidad.

-Diagnóstico definitivo: adenoma de las glándulas hepatoideas.

-Tratamiento: el oncólogo opto por elegir el tratamiento de ECT localizada en las lesiones tumorales y un tratamiento quirúrgico que consistía en una orquiectomía (castración).

- **Premedicación- inducción**

Se le administro como analgésico Tramadol con una dosis de 4 mg/kg combinado con Dipirona a una dosis de 15 mg/kg. Como antibioticoterapia se colocó Penicilina 14.000 UI/kg; todas estas drogas fueron aplicadas por vía subcutánea. Se premedicó al paciente con Midazolam a dosis de 0,3 mg/kg y Ketamina a dosis de 5mg/kg ambas drogas fueron administradas por vía endovenosa.

La inducción se llevó a cabo con Propofol a efecto.

Transcurridos 5 minutos se realizó la epidural donde previamente se acomodó al paciente en decúbito esternal con los miembros posteriores hacia adelante para abrir el espacio lumbosacro, luego se rasuró la región lumbosacra. Tras preparar asépticamente la zona se procedió a realizar la técnica donde se utilizó lidocaína al 2% con una dosis de 1ml cada 4kg (2,25ml totales).

También se utilizó intraquirúrgicamente goteo analgésico que consiste en una combinación de Lidocaína, Fentanilo y Ketamina.

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

Una vez rasurada la zona quirúrgica (región preescrotal), se posicionó al paciente en decúbito dorsal para comenzar el acto quirúrgico.

- Técnica quirúrgica:

Con el paciente posicionado en decúbito dorsal se efectuó la embrocación y luego se colocó el paño de primer campo fijado con pinzas de campos backhaus. Se aplicó presión sobre el escroto para que avance uno de los testículos por el área escrotal. Se incidió la piel y el tejido subcutáneo a lo largo del rafe medio y sobre el testículo desplazado continuando a través de la fascia espermática para exteriorizar el testículo. Se incidió la túnica vaginal parietal sobre el testículo. Luego con una hemostática que se colocó a través de la túnica vaginal, en su unión con el epidídimo. Se separó digitalmente el ligamento de la cola del epidídimo de la túnica, aplicando tracción con la hemostática sobre la túnica. Se siguió exteriorizando el testículo aplicando tracción caudal y hacia afuera. Se ligo individualmente el cordón vascular y el cordón deferente y posterior se colocó una ligadura alrededor de ambos. Se colocó una hemostática a través del cordón cerca del testículo. Se sostuvo el conducto deferente con una pinza traumática por encima de la ligadura y se traccionó el conducto deferente y el cordón vascular entre la hemostática y la ligadura. Se rodeó el músculo cremáster y la túnica con una ligadura circular. Se avanzó con el segundo testículo hasta la incisión, se incidió la fascia que lo cubre y se extirpó el testículo. Por último, se aproximó las fascias incididas a ambos lados del pene con suturas continuas. Se cerró el tejido subcutáneo con un patrón continuo y la piel se suturó con un patrón discontinuo simple

Una vez terminada la cirugía de orquiectomía se prosiguió con la ECT en las lesiones de la región perianal. Primero se tomó una muestra de biopsia para su posterior estudio histopatológico

- El procedimiento de ECT inicia administrando un bolo endovenoso de bleomicina a una dosis de 15000 UI/ m² de superficie corporal durante un lapso de 30 a 45 segundos. El tratamiento de electroporación se inició a los 7 minutos de la administración de la droga (para permitir la adecuada distribución), y se extendió 8 minutos la administración de los pulsos eléctricos que fueron suministrados a todas las lesiones tumorales que se encontraban alrededor del orificio anal que cubrió así completamente, más un margen de seguridad de 1cm,

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

en una única sesión de tratamiento. Cada aplicación consistió en 8 pulsos de 1000 Voltios/cm² y 100 microsegundos de duración a una frecuencia de 5000 Hz. Para el tratamiento se utilizó un generador de pulsos de la marca BIOTEX[®] modelo EPV- 100 y un electrodo de 6 agujas descartables. **(Figura 4, 5 y 6)**

El paciente mostro una excelente recuperación anestésica. No se observó hemorragia ni inflamación severa asociada al tratamiento. Tampoco se evidencio ninguna reacción adversa por el uso de la bleomicina.

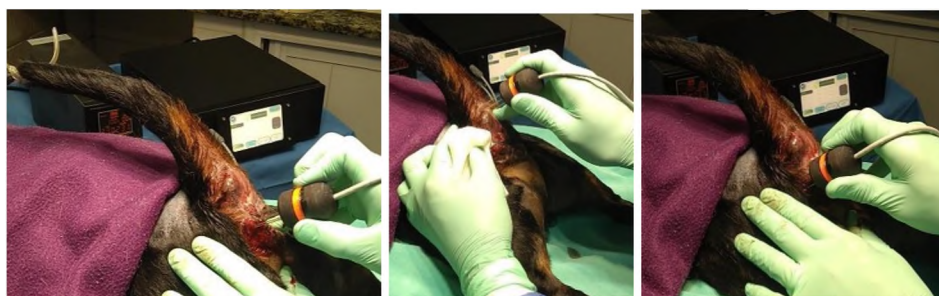


Figura 4, 5 y 6. Procedimiento de ECT.

- Indicaciones posts- quirúrgicas

Una vez que el paciente se recuperó de la anestesia, se indicó Tramadol a dosis de 3mg/kg cada 8 hs por vía oral. También se indicó Meloxicam 5% a dosis de 0,2 mg/kg por vía subcutánea cada 24 horas por 3 días. Como antibioticoterapia se utilizó Cefalexina a dosis de 30 mg/kg cada 12 horas por el término de 7 días. Al día siguiente debió volver a control.

- Controles posts- quirúrgicos

El paciente volvió a control al día siguiente de la cirugía para colocarle analgésicos y evaluar el estado general del paciente el cual era muy bueno.

Pasado los dos días se evaluó nuevamente las lesiones tumorales, donde se pudo observar una leve reducción y el comienzo de un proceso de cicatrización de las úlceras.

(Figura 7)

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO



Figura 7. Control postratamiento a los dos días.

La sutura de la piel correspondiente a la orquiectomía se retiró a los 10 días.

A los 34 días del tratamiento se volvió a examinar las lesiones. La respuesta observada en el paciente se determinó usando los criterios de respuesta tumoral de la World Health Organization (WHO) observándose una respuesta parcial ya que tuvo una reducción de la masa tumoral más del 50%, y una respuesta objetiva del 84% que se obtuvo de la sumatoria de la respuesta parcial y respuesta total.

También se constató una mejora en la calidad de vida ante una disminución casi total del tamaño y características del tumor, así como también de los signos clínicos, permitieron una mejora notable en la calidad de vida del paciente. **(Figura 8)**



Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

Figura 8. Control postratamiento a los 34 días. Imagen cedida por M.V. Cardozo, Roberto.

DISCUSIÓN

La ECT es una modalidad de tratamiento muy efectiva en oncología para lograr un excelente control local de enfermedades oncológicas. ⁽⁶⁾

Los autores Natasa Tozon, Veronika Kodre, Gregor Sersa y Maja Cemazar (2005) demuestran en su estudio que la ECT con cisplatino o bleomicina es un tratamiento eficaz de los tumores perianales en perros ya que obtuvieron un 82% de RO después de 4 semanas (con un 41% de RC) y 92% RO al final del período de observación que van desde 1 a 34 meses (con 65% RC). Además, pudieron comprobar que con la ECT obtenían un mejor control tumoral en aquellos tumores que tengan un tamaño menor a 1 cm³.

Esto se pudo comprobar en el caso clínico presentado ya que en las primeras semanas se obtuvo una muy buena RO.

Los autores Felipe Maglietti, Matias Tellado, Nahuel Olaiz, Sebastian Michinski y Guillermo Marshall (2016) comprobaron que los tumores grandes tienen peores respuestas y requieren más sesiones para obtener una respuesta objetiva. Concluyeron que la vasculatura anormal de los tumores grandes impide la distribución adecuada del fármaco cuando se administra por vía endovenosa, a pesar de que esta vía de administración del fármaco se prescribe para tumores de este tamaño en el procedimiento quirúrgico estándar (POE). A diferencia de lo que ocurre en el caso clínico se pudo observar una RO alta con una sola sesión de ECT, teniendo en cuenta que si bien el tumor tenía un tamaño de 2cm por 3cm eran múltiples y se encontraban ulcerados.

Tellado MN, Maglietti F, Olaiz N, Michinski S, Marshall G (2016) concluyeron que la ECT es un tratamiento muy efectivo para el control local de neoplasias, pero existe un 20% de casos que no responden satisfactoriamente al tratamiento. En estos casos, es factible que se deba a una distribución no homogénea de la droga, por esta razón la ECT realizada mediante administración combinada de bleomicina por vía local y sistémica permite mejorar la respuesta en tumores que no presentan una respuesta satisfactoria al tratamiento.

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

Tozon, N.; Kodre, V.; Sersa, G.; Cemazar, M. (2005) indican que la castración parece ser insuficiente, especialmente en pacientes con adenocarcinoma maligno. Además, concluyeron que, en su primer ensayo clínico de tumores perianales, la ECT demostró ser altamente efectivos y, con suerte, conducir a un uso más amplio de esta terapia en medicina veterinaria.

En este trabajo se pudo comprobar que la combinación de la castración y de la ECT en el tumor tuvieron resultado satisfactorios y de una evolución comparativamente rápida.

CONCLUSIÓN

Lo expresado anteriormente permite demostrar que la ECT combinado con bleomicina es un tratamiento local, seguro y eficaz siendo de gran utilidad en el control de los adenomas de las glándulas hepatoideas.

La ECT es una herramienta más que permite el control de tumores, en donde el profesional actuante debe elegir el tratamiento adecuado para cada uno de sus pacientes. Esta herramienta se puede combinar con otros métodos de tratamiento, por ejemplo: quimioterapia, cirugía oncológica, radioterapia, criocirugía, entre otros. En este sentido, la ECT puede indicarse como terapia única sin que medie otra terapéutica, o transoperatoria en el lecho quirúrgico, ante neoplasias resecaadas con margen incompleto o adyuvante para reducir el tamaño tumoral y hacer factible la cirugía o adyuvante postoperatorio en cicatrices para disminuir la tasa de recidivas y aumentar el intervalo libre de enfermedad.

Como en este caso en el cual el tratamiento elegido fue una combinación de ECT en los nódulos que correspondían a las neoplasias de las glándulas hepatoideas y la orquiectomía en donde los resultados fueron satisfactorios ya que se produjo la reducción total de los tumores. **(Figura 9, 10)**

La calidad de vida y funcionalidad del paciente tratado es excelente y está asociado a la reducción del tamaño tumoral y a la disminución del dolor.

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

Figura 9 y 10. Comparación de las lesiones tumorales previas al tratamiento de ECT y 34 días posteriores al mismo. Imágenes cedidas por M.V. Cardozo, Roberto

BIBLIOGRAFÍA.

- (1) BOTANA, L.M.; LANDONI, F.; MATIN JIMENEZ, T. 2002. Farmacología y terapéutica veterinaria. Editorial McGRA W-Hill-Interamericana.
- (2) EDIE A, K. 2020. Electroquimioterapia como tratamiento para un carcinoma de células escamosas en la base de la lengua en un paciente canino. Consultado en: [https://www.seleccionesveterinarias.com/nota/1107-electroquimioterapia-como-tratamiento-para-un-carcinoma-de-clulas-escamosas-en-la-base-de-la-lengua-en-un-paciente-canino#:~:text=la%20electroquimioterapia%20\(ect\)%20es%20una,bien%20para%20evitar%20procedimientos%20muy](https://www.seleccionesveterinarias.com/nota/1107-electroquimioterapia-como-tratamiento-para-un-carcinoma-de-clulas-escamosas-en-la-base-de-la-lengua-en-un-paciente-canino#:~:text=la%20electroquimioterapia%20(ect)%20es%20una,bien%20para%20evitar%20procedimientos%20muy)
- (3) FLORES S; A. O. 2012. Caracterización clínica y terapéutica de los adenomas y adenocarcinomas de las glándulas hepatoideas circumanales (perianales). Revisión bibliográfica. Universidad austral de chile facultad de ciencias veterinarias instituto de ciencias clínicas veterinarias.
- (4) FOSSUM, W. T. 2008. Cirugía en pequeños animales. 3ra Edición. Editorial Inter-médica. Buenos Aires. Argentina. Capítulo 25. Pág. 663 – 667.
- (5) GALINDO P., J. L.; SAAVEDRA R., A.; SÁNCHEZ M., E. A. 2013. Toxicidad pulmonar secundaria a bleomicina: reporte de caso y actualización clínica. Rev Co/omb Neumof. Consultado en: <file:///C:/Users/cd/Downloads/190-Texto%20del%20art%C3%ADculo-378-1-10-20170605.pdf>

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

- (6) MAGLIETTI, F; TELLADO, M; MICHINSKI, S. 2011. Electroquimioterapia para el manejo local de enfermedades oncológicas en caninos y Felinos. Consultado en: <https://vetoncologia.com/wp-content/uploads/2011/01/ECT.pdf>.
- (7) MAGLIETTI, F.; TELLADO, M; OLAIZ, N.; MICHINSKI, S.; MARSHALL, G. 2016. Combined local and systemic bleomycin administration in electrochemotherapy to reduce the number of treatment sessions. Radiology and oncology (Ljubljana). 50: 58-63
- (8) MEDINA R, M; BARAJAS P, D. P; LAGOS C, J. L; DÍAZ D, J. L; SEJÍN S, C. M. 2020. Adenoma de glándulas hepatoideas en un canino mestizo. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Cooperativa de Colombia Sede Villavicencio - Meta, Colombia.
- (9) Mir, L. M. 2006. Bases and rationale of the electrochemotherapy. Eur J Cancer Suppl 4:38-44.
- (10) MIR-BONAFÉ, J.M; VILALTA, A; ALARCÓN, I; CARRERA, C; PUIG, S; MALVEHY, J; RULL, R; BENNÀSSAR, A. 2015. Electroquimioterapia en metástasis cutáneas de melanoma: Experiencia en 31 casos. DOI: 10.1016/j.ad.2014.10.007. Consultado en: <https://www.actasdermo.org/es-electroquimioterapia-metastasis-cutaneas-melanoma-experiencia-articulo-S0001731014004621>
- (11) OGILVIE, G. K; MOORE, A. S. 2008. Manejo del paciente canino oncológico guía práctica para la atención compasiva. 1ra Edición. Editorial Inter-médica. Buenos Aires. Argentina. Capítulo 53. Pág. 564- 567.
- (12) Tellado, M. 2013. Electroquimioterapia en veterinaria. Consultado en: <https://vetoncologia.com/electroquimioterapia-en-veterinaria/#:~:text=MECANISMO%20DE%20ACCT%C3%93N&text=El%20fen%C3%B3meno%20de%20la%20Electroporaci%C3%B3n.aumento%20abrupto%20de%20la%20permeabilidad>.
- (13) TELLADO, M. N; MAGLIETTI, F. H. 2019. Manual de aplicación de electroquimioterapia en oncología veterinaria. Curso de electroporación y electroquimioterapia en medicina veterinaria. Buenos Aires: CEMV

Belén

DE GLÁNDULAS HEPATOIDES EN UN CANINO

- (14) TELLADO, M.; MAGLETTI, F. 2020. Electroquimioterapia en medicina veterinaria. Revista de divulgación científica de la asociación de veterinarios especializados en animales de compañía de Argentina. 14-15. Consultado en: <https://issuu.com/agenciamots/docs/praxis-edicion1-pliego>.
- (15) TOUNEKTI, O; PRON, G; BELEHRADEK, J; MIR, L. M. 1993. Bleomycin, an Apoptosis-mimetic Drug That Induces Two Types of Cell Death Depending on the Number of Molecules Internalized. Cancer research 53, 5462-5469
- (16) TOZON, N.; KODRE, V.; SERSA, G.; CEMAZAR, M. 2005. Effective Treatment of Perianal Tumors in Dogs with Electrochemotherapy. Anticancer research 25: 839-846.