



*Universidad Nacional del Nordeste*

Facultad de Ciencias Veterinarias

Corrientes – Argentina

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

**ELECTROQUIMIOTERAPIA EN SARCOMA DE PARTES  
BLANDAS RECIDIVANTE 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:** López Gómez, Nadia Paola.

**E-mail:** [nadialg45@gmail.com](mailto:nadialg45@gmail.com)

**-AÑO 2022**

## **INDICE**

RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
Diagnóstico.....	3
Tratamientos.....	6
Valoración de respuesta clínica.....	7
Electroquimioterapia .....	7
OBJETIVOS.....	11
MATERIALES Y MÉTODOS.....	11
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIÓN.....	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18

## **RESUMEN:**

Los (sarcomas de tejidos blandos) son un conjunto variado de tumores sólidos que se clasifican juntos debido a sus características clínicas e histopatológicas. Pueden surgir de cualquier lugar anatómico del cuerpo, aunque los más comunes son los de piel y subcutáneos. Representan alrededor del 15% de todos los canceres de piel caninos, con una incidencia anual de 35 por cada 100.000 pacientes de riesgo.

La cirugía conservadora es incapaz de lograr una erradicación completa del tumor, por lo que frecuentemente se produce una recidiva. Las estrategias más comúnmente adoptadas para aumentar el control local implican la combinación de la cirugía con terapias adyuvantes, como la radioterapia, la quimioterapia y la electroquimioterapia.

La electroquimioterapia es un novedoso tratamiento para tumores cutáneos y subcutáneos, que consiste en la administración por vía sistémica de un agente antineoplásico con baja permeabilidad celular, seguido de la aplicación de un campo eléctrico sobre la superficie del tumor. En consecuencia la electroquimioterapia se ha adoptado como terapia adyuvante tras la escisión quirúrgica de los SPB.

El presente trabajo se llevó a cabo en “Veterinaria del Sol”, ubicada en calle Mendoza 1321 de la ciudad de Corrientes Capital, donde se utilizó como tratamiento adyuvante la electroquimioterapia en un paciente canino que se presentó a la consulta con antecedente de Sarcoma de partes blandas donde a pesar de haber recibido tratamiento quirúrgico en dos oportunidades se produjo la recidiva de la enfermedad.

La respuesta clínica obtenida luego del tratamiento con ECT fue evaluada posteriormente basándose en criterios de la OMS y se determinó “enfermedad estable”, Es decir, no existió regresión parcial o total, como así tampoco progresión del tumor.

## **INTRODUCCION**

Los (sarcomas de tejidos blandos) son un conjunto variado de tumores sólidos que se clasifican juntos debido a sus características clínicas e histopatológicas (12).

Pueden encontrarse en cualquier lugar anatómico del cuerpo, aunque los más comunes son los de piel y subcutáneos (17). Surgen de los tejidos mesenquimales y tienen características similares al tipo de célula de origen del tejido conectivo. Representan alrededor del 15% de todos los canceres de piel caninos, con una frecuencia anual de 35 por cada 100.000 pacientes de riesgo. (12)

En los perros, los sarcomas se han asociado a la radiación, traumatismos, cuerpos extraños e implantes ortopédicos. La mayoría son tumores solitarios en perros y gatos de mediana edad o de edad avanzada. No existe una predilección específica por la raza o el sexo (17).

Los SPB tienen las siguientes características comunes importantes con respecto a su comportamiento biológico:

- Suelen aparecer como tumores pseudoencapsulados entre blandos y firmes pero tienen márgenes histológicos mal definidos o se infiltran a través de y a lo largo de planos fasciales, y son localmente invasivos.
- La recurrencia local después de la escisión quirúrgica conservadora es común.
- Los sarcomas tienden a hacer metástasis hematógena hasta en un 20% de los casos.
- Las metástasis en los ganglios linfáticos regionales son poco frecuentes.
- El grado histopatológico es predictivo de la metástasis, y los márgenes tumorales resecados predicen la recidiva local.
- Los tumores medibles o voluminosos (>5 cm de diámetro) suelen tener una mala respuesta a la quimioterapia y a la radioterapia(17).

## **Diagnóstico**

En la primer consulta debemos obtener algunos datos que serán fundamentales en la elaboración del diagnóstico y que deben ser proporcionados por el dueño de la mascota u obtenido por nosotros mismos (1).

El primer objetivo será identificar la masa, es decir, identificar el tipo de tejido que la forma y concretamente saber si es neoplásico. El segundo objetivo será saber que estructuras han sido afectadas por el tumor, tanto localmente como a distancia (1). Se recomienda contar con: pruebas de laboratorio como análisis bioquímico, hematología, electrolitos y urianálisis; punción aspiración con aguja fina (PAAF) y/o biopsia y pruebas de diagnóstico por imágenes como radiología, ecografía, tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética (RM), endoscopia, etc(1).

La estadificación del tumor, es el último paso para decidir el tratamiento del paciente. Esto nos informará de la extensión del tumor y del estado general del animal y nos ayudará a determinar que opciones de tratamiento son potencialmente efectivas y si alguna de ellas es aplicable (1).

Los tres componentes del proceso de estadificación consisten en identificar:

- Diagnóstico tisular: cada tumor es único y de esta manera debe identificarse mediante biopsia.
- Ubicación y alcance del tumor: Es el proceso de evaluar el grado del tumor maligno localmente y en sitios distantes a través del proceso metastásico. Aunque estas evaluaciones variarán entre los tipos de neoplasias, el proceso de estadificación siempre comienza con un examen físico exhaustivo para identificar cualquier ganglio linfático agrandado u otras áreas obvias de esparcimiento del cáncer.
- Condición del paciente: cualquier proceso neoplásico puede terminar en un número de condiciones paraneoplásicas que afecten el bienestar del paciente con cáncer. Además, estos perros por lo general son pacientes geriátricos con potencial para varias condiciones y problemas subyacentes que al tratarlos, se puede mejorar en forma significativa la salud general y el potencial de éxito en la atención del cáncer.

La Organización Mundial de la Salud y otros grupos tradicionalmente describen el proceso de estadificación usando el sistema TNM:

- Tamaño del tumor primario (T)
- Metástasis de ganglio linfático (N)
- Metástasis distante (M)(11)

**T: Tamaño del tumor primario**

**T0**, No evidente.

**Tis**, In situ.

**T1**, Tumor menor o igual a 2 cm.

**T2**, Tumor de tamaño mayor de 2 cm, pero menor a 4cm.

**T3**, Tumor de tamaño mayor a 4 cm.

**T4**, Tumor con invasión de estructuras vecinas.

**N: metástasis a linfonódulos.**

**N0**, No hay metástasis.

**N1**, Metástasis en el linfonódulo ipsilateral regional.

**N2**, Metástasis en linfonódulo ipsilateral contralateral.

**N3**, Metástasis en linfonódulos bilateral.

**M: Metástasis a órganos alejados del tumor.**

**M0**, No hay metástasis.

**M1**, Metástasis presente.(9)

ESTADIO	EVALUACIÓN CLINICA TNM
0	Tis, N0, M0
I	T1, N0,M0
II	T2, N0,M0
III	T3, N0,M0 T1-3,N1,M0
IV	T4, N0-1, M0 T1-4, N2-3, M0 T1-4, N1-3, M1

Score de diferenciación celular:

El grado de anaplasia se determinó utilizando un esquema propuesto por Couto (5), que toma en cuenta la diferenciación celular, el índice mitótico (IM) y el grado de necrosis. De la combinación de dichas características surge la puntuación siguiente puntuación que permite clasificar las neoplasias en tres grados

(1)= las células tumorales se asemejan mucho al tipo diferenciado maduro;(2)= tumores con un fenotipo histológico definido;(3) = tumores pobremente diferenciados.

Índices mitóticos: se estableció obteniendo el promedio de mitosis observadas en diez campos, utilizando un objetivo de alta magnificación 40x y ocular 10x

(1) = 1 a 9 índice mitótico (2)= 10–19 índice mitótico (3) = 20 o más índice mitótico.

Score de necrosis

1 = sin necrosis; 2 = necrosis de <50% del área total del espécimen y 3 = necrosis de >50% del área total.

Puntuación de Grado I a III en cuanto a diferenciación general.

- Grado I: puntuaciones finales 3 o 4.
- Grado II: puntuaciones finales 5 o 6.
- Grado III: puntuaciones finales 7, 8 o 9.

## Tratamientos

Hay múltiples opciones terapéuticas frente al cáncer que se pueden utilizar: Sin embargo, hasta hace dos o tres décadas la cirugía permanecía como la principal opción para el tratamiento de cáncer en los animales de compañía. (4)

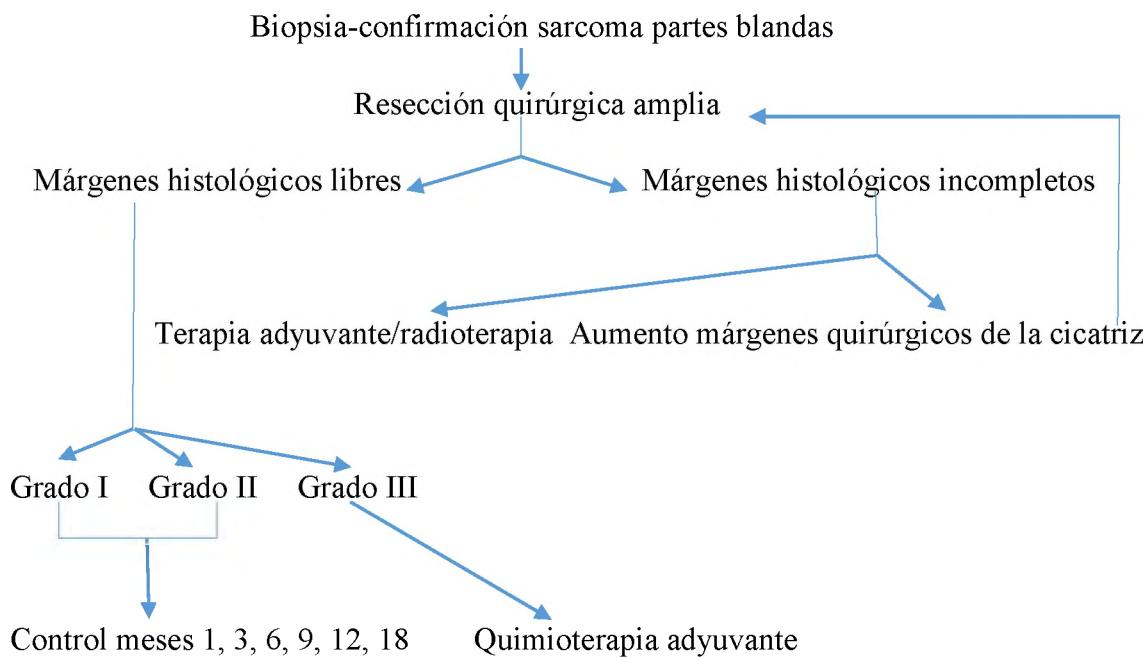
Dependiendo del tipo de tumor, del comportamiento biológico y del estado clínico el veterinario puede recomendar uno o más tratamientos. No obstante además de factores intrínsecos al tumor, otros muchos factores influyen sobre la selección de la terapéutica, estos incluyen factores asociados al paciente, al dueño o al tratamiento. (4)

Los tratamientos paliativos de los tumores malignos inoperables incluyen la exéresis parcial, criocirugía, quimioterapia, electroquimioterapia o radioterapia. (6)

En SPB la cirugía conservadora es incapaz de lograr una erradicación completa del tumor, por lo que frecuentemente se produce una recidiva. Se han identificado algunos

factores pronósticos de recidiva, como la resección incompleta frente a la escisión radical, o el grado de tumor. La respuesta a la quimioterapia y la radioterapia se limita sobre todo a las neoplasias de menos de 5cm de diámetro.(12)

Algoritmo sugerido para el tratamiento de SPB (17)



#### Valoración de respuesta clínica según criterios de la OMS (3)

**RC:** (RESPUESTA COMPLETA): Desaparición de todas las lesiones..

**RP:** (RESPUESTA PARCIAL): >50% disminución de la suma de las áreas de la lesión.

**PE:** (PROGRESIÓN):  $\geq 25\%$  de aumento de la suma de las áreas de la lesión o aparición de una nueva.

**EE:** (ENFERMEDAD ESTABLE) No existe respuesta parcial, ni progresión de la lesión.

#### **Electroquimioterapia**

La electroquimioterapia (ECT por sus siglas en inglés) es un novedoso tratamiento utilizado en Europa desde 2006 para el tratamiento de tumores cutáneos y subcutáneos de cualquier histología que consiste en la administración por vía sistémica de un agente antineoplásico con baja permeabilidad celular, seguido de la aplicación de un campo

eléctrico sobre la superficie del tumor. 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 (7).

La elección de la ECT dentro de la estrategia oncológica veterinaria debe estar basada en la intención de ejercer un control local de la enfermedad, para la cual la cirugía no sea la primera indicación. En muchos casos la cirugía radical no es viable por ciertas características del procedimiento o de las secuelas postoperatorias. Existen muchos otros casos en los que la intervención quirúrgica radical es médica mente factible pero es rechazada por el propietario, debiéndose optar por una cirugía no oncológica (sin márgenes) o un tratamiento no quirúrgico. La cirugía no oncológica, es decir, cuando los márgenes de resección son estrechos o incompletos, redunda en una muy alta tasa de recidiva local, considerablemente mayor a la reportada para ECT, pudiendo progresar la enfermedad hacia linfonodos regionales o incluso dar metástasis.

La ECT puede indicarse:

- Terapia única sin que medie otra terapéutica.
- Transoperatoria en el lecho quirúrgico, ante neoplasias resecadas con margen incompleto.
- Neoadyuvante para reducir el tamaño tumoral y hacer factible la cirugía.
- Adyuvante posoperatoria en cicatrices para disminuir la tasa de recidivas y aumentar el intervalo libre de enfermedad(14).

En cuanto a su aplicación en los SPB, la ECT se utiliza casi exclusivamente en una modalidad adyuvante ya que estas neoplasias muestran una respuesta limitada a la ECT sola. En consecuencia la ECT se ha adoptado como terapia adyuvante tras la escisión quirúrgica de los SPB en varios estudios en caninos y felinos.

En estudios preclínicos la aplicación de pulsos eléctricos a los tejidos indujo una reducción transitoria pero reversible del flujo sanguíneo, lo que indujo el atrapamiento del fármaco en la zona durante varias horas, proporcionando más tiempo para que el fármaco actuara. Este fenómeno también impidió la hemorragia del tejido, lo que era importante en el caso de los tumores hemorrágicos como los melanomas malignos bucales(2).

El efecto citotóxico de la electroquimioterapia no solo se limitó a las células de los propios tumores, sino que también actuó sobre las células del estroma, incluidas las células endoteliales de los vasos sanguíneos, lo que provocó su muerte y la interrupción del flujo sanguíneo del tumor(2).

El agente más utilizado es bleomicina en primer lugar, aunque existen estudios con cisplatino y doxorrubicina. Como la bleomicina es escasamente permeable a la membrana celular, esta no ingresa en células que no hayan sido “electroporadas”, o lo hace en muy baja concentración. Por este motivo, en la práctica, no hemos 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 no solo actúa sobre el tumor sino sobre un amplio margen alrededor del mismo. El tejido sano tratado con el campo eléctrico se regenera “ad integrum”.

Estudios posteriores revelaron que el interés de la electroquimioterapia se basa también, por un lado en el tipo de muerte celular provocada por la bleomicina, que parece provocar la aparición de una respuesta inmunitaria antitumoral y una muerte selectiva de las células tumorales (10).

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 (14).

Si bien la electroquimioterapia no inhabilita otras formas de tratamiento oncológico, existen algunas particularidades del paciente para las que se recomienda al oncólogo clínico evaluar(14).

La ECT no es el único tratamiento basado en electroporación, sino que existen otras terapéuticas que se basan en sus principios y se detallan a continuación (14).

#### 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, se trasloca al núcleo donde comienza su transcripción.

El plásmido no se integra al ADN celular, por lo tanto no existe riesgo de malignización de las células transfectadas 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. Mediante la transfección de diferentes plásmidos de ADN es posible generar una respuesta inmune contra el tumor.

#### 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/m<sup>2</sup>).

#### Electroporación irreversible (IRE) y Nano electroporación (NEP)

La IRE 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 ECT. Por otro lado, la muerte celular al ser por necrosis principalmente, tiende a producir úlceras y cicatrización por segunda intención, lo que conlleva una recuperación más lenta. Principalmente se utiliza para el tratamiento de tumores profundos. 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 ECT.

La IRE tiene una amplia utilización en medicina humana y veterinaria en Estados Unidos, principalmente para tumores profundos (14).

A pesar de su elevada tasa de respuesta, todavía hay un 20% de casos en los que los pacientes no responden. Esto podría atribuirse al hecho de que la bleomicina, cuando se administra por vía sistémica, no llega adecuadamente a toda la masa tumoral debido a las características de la vascularización del tumor, en cuyo caso la administración local podría cubrir zonas inalcanzables por la administración sistémica.

La administración combinada de bleomicina local y sistémica fue eficaz en pacientes caninos que no respondieron previamente al tratamiento con electroquimioterapia . Los resultados indican que este enfoque podría ser útil y eficaz en una población específica

de pacientes y reducir el número de sesiones de tratamiento necesarias para obtener una respuesta objetiva. (8)

#### Bleomicina:

Las bleomicinas son un grupo de antibióticos glicopéptidos aislados del microorganismo *Streptomyces vertieellus*. Fueron descubiertos por el profesor Hamao Umezawa y sus colegas en el Instituto de Química Microbiana en Tokio durante su búsqueda de antibióticos con propiedades antitumorales(16).

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 electroporación. 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 (15).

A diferencia de la mayoría de los medicamentos contra el cáncer, la bleomicina muestra poca o ninguna toxicidad en la médula ósea. Sin embargo, puede causar fibrosis pulmonar severa (16).

#### Procedimiento:

El procedimiento se inicia con la administración de un bolo intravenoso de bleomicina (blocamicina®) a una dosis de 15U/m<sup>2</sup> de superficie corporal durante un lapso de 30 segundos. El tratamiento de electroporación se inicia a los 8 minutos de la administración de la droga (para permitir la adecuada distribución del fármaco) y se extiende hasta los 40 minutos posteriores a la administración, siguiendo las recomendaciones del ESOPE (European Standard Operating Procedures for Electrochemotherapy). En todos los casos se trata el área completa de la neoplasia más un margen de 1 cm a cada lado del borde palpable de la neoplasia. Para el tratamiento se utiliza un generador de pulsos (electroporador) En este momento existen diversas marcas y modelos adecuados para electroporación in vivo que utilizan diversos

electrodos para tal fin. Cada aplicación consiste en un tren de 8 pulsos de 1000 voltios/cm de amplitud y 100 microsegundos de duración a una frecuencia de entre 1 y 5000 Hz. Actualmente existen varios protocolos de procedimiento a distintas frecuencias, tiempos y tensión con distintos electrodos, que logran resultados similares. Luego de la intervención, todos los pacientes se retiran al domicilio con la indicación de administración Amoxicilina/Ac. Clavulánico 15mg/kg cada 12 horas y Meloxicam 0.1mg/kg cada 24hs. En todos los casos se realizan los controles oncológicos a los 7,14, 28 y 90 días de la intervención, evaluando calidad de vida del paciente y el tamaño de la neoplasia (13).

## **OBJETIVOS**

Analizar los resultados obtenidos en tratamiento con electroquimioterapia de un paciente canino con sarcoma de partes blandas recidivante en base a la respuesta clínica obtenida basándose en criterios de la OMS.

## **MATERIALES Y MÉTODOS.**

El presente trabajo describe un caso que se llevó a cabo en la Clínica Veterinaria del Sol, ubicada en calle Mendoza Nº1321 de la ciudad de Corrientes Capital.

Se trata de un paciente canino de raza boxer, de 6 años de edad, sexo macho entero, cuyo propietario trajo a consulta debido a que presenta una tumoración en región metacarpiana del miembro anterior derecho (Figura 1).



**Figura 1.Tumoración miembro anterior derecho.**

## **Historia clínica:**

Durante la anamnesis el propietario manifestó que el paciente fue tratado con anterioridad en dos oportunidades.

La primera intervención ocurrió en el mes de Agosto de 2020 en una clínica veterinaria privada donde se realizó toma de muestra por técnica PAAF de una neoformación ubicada en tercio medio y lateral del 5to metacarpiano del miembro anterior derecho de 4x3x3 cm, cubierto por piel de forma ovalada, superficie irregular, bordes netos, consistencia firme, sin aumento de sensibilidad, móvil, no adherido a planos profundos. El informe del mismo presentó en la descripción citológica: celularidad de aspecto mesenquimático en cantidad moderada, formada principalmente por células aguzadas con citoplasma levemente basófilo, anisocarosis marcada sobre un fondo hemorrágico cuyo diagnóstico fue Sarcoma de partes blandas (Anexo 1), tras lo cual se procedió a realizar cirugía para extirpar la lesión con amplio margen de seguridad y posterior análisis del mismo al laboratorio histopatológico cuyo resultado no fue retirado por el propietario. Luego de la intervención se obtuvo aparente respuesta completa de la enfermedad durante 6 meses.

En Febrero de 2021 el paciente vuelve a presentar una tumoración de 1x1 cm en la misma región donde se realizó la cirugía, tras lo cual el propietario llega nuevamente a la consulta con el Médico Veterinario actuante la primera vez donde el mismo decide realizar una toma de muestra con técnica PAAF. El resultado del informe describe presencia de abundantes neutrófilos y eosinófilos, eventuales mastocitos y linfocitos, ocasionalmente presencia de células de aspecto aguzado, núcleo oval, citoplasma escaso en cola de coloración basófilas, sobre fondo hemorrágico y cuyo resultado diagnóstico fue imágenes correspondientes a proceso inflamatorio/alergia y se sugiere repetir la toma de muestra en caso de no remitir la lesión (Anexo 2). El médico actuante decide implementar tratamiento farmacológico en base a antiinflamatorios y antibióticos.

Al ver que la lesión no remite, el propietario decide realizar una segunda consulta en el Hospital Escuela de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional del Nordeste en agosto de 2021. Allí se observó durante la anamnesis una deformación sobreelevada en cara lateral de carpo, tras lo cual se realizó una prueba de PAAF donde en la descripción citológica se observa presencia de células fusiformes con núcleos ovoides dispuestas aisladamente y en colgajos apretados con macrocariosis y cromatina irregularmente distribuida además de leucocitos mono y polimorfonucleares. Cuyo diagnóstico corresponde a células sarcomatosas, tras lo cual se realiza la segunda intervención quirúrgica donde se obtuvieron dos piezas quirúrgicas denominadas A y B que se enviaron al Servicio de Diagnóstico Histopatológico y Citológico de la Facultad de Ciencias Veterinarias- UNNE. (Anexo 3).

El informe describe que la pieza A mide 3x2x21 cm con área sobre elevada de 1,3x0,5x1,4 cm, alopecica, de superficie externa lisa y bien delimitada, a la sección superficie de corte presentaba color grisáceo y consistencia blanda. Microscópicamente se observa dermis con arquitectura alterada por la proliferación de células redondas que forman hileras o cordones con marcada anisocariosis, macrocariosis y cromatina finamente granular. Presencia de colagenólisis y numerosos eosinofilos, márgenes quirúrgicos libres. Con diagnóstico histopatológico compatible con Mastocitoma de grado bajo.

La segunda pieza quirúrgica de mayor tamaño B mide 4x2,7x1 cm cubierta por piel, observándose debajo de la misma una formación ovoide de 2,5x1,2x0,9 cm, a la sección consistencia firme y superficie de corte blanquecina amarillenta con aparente cápsula. Microscópicamente presenta Arquitectura alterada por la proliferación de células de núcleos ovoides con macrocariosis, hipercromía, cromatina granular y nucléolos evidentes, citoplasma aguzado y presencia de escasas mitosis, escaso margen en las líneas de incisión quirúrgica y diagnóstico histopatológico de Fibrosarcoma.

Luego de 4 meses el propietario llega a una consulta a Veterinaria del Sol donde manifiesta que el paciente posee una tumoración.

Durante la inspección se observa un crecimiento tumoral en la misma región donde fue intervenido quirúrgicamente con anterioridad, el mismo presentaba forma ovalada, adherido a planos profundos y sin evidencia de aumento de sensibilidad con zonas alopecicas debido a la cicatrización del tejido posterior a la última cirugía. Se procedió a realizar la medición de la masa tumoral dando como resultado 3,0x 2,5x2,0cm.

No se observaron otras anormalidades al momento de completar la historia clínica. Como estudio complementario se realizo toma de muestra de sangre para hemograma completo.

#### Tratamiento:

Con la evidencia obtenida de la historia clínica del paciente junto con los exámenes complementarios el oncólogo decidió instaurar tratamiento adyuvante con electroquimioterapia debido a que ya no existía margen tisular para poder realizar una nueva intervención quirúrgica y teniendo en cuenta el antecedente de recidivas previas.

#### Procedimiento:

- Pre medicación: ketamina, 2 mg/kg Tramadol 3mg/kg.

- Inducción: 3mg/kg propofol
- Mantenimiento: 2% isoflurano, 2mcg/kg Fentanilo.

Se ubicó al paciente sobre camilla quirúrgica en decúbito ventral y procedió a realizar embrocación y posicionamiento del mismo. A continuación se realiza la administración endovenosa de 15000 UI de bleomicina sulfato por m<sup>2</sup> de superficie corporal y luego de unos minutos se aplicó el suministro de electroporación con un generador de pulsos marca BIOTEX® modelo EPV- 100 con electrodo de 6 agujas descartables (Figura 2 y 3) sobre la lesión tumoral cubriendo hasta 1cm de seguridad alrededor de la misma, en una única sesión de tratamiento Cada aplicación consistió en 8 pulsos de 1000 Voltios/cm<sup>2</sup> y 100 microsegundos de duración a 1 Hz (Fig. 4 y 5).



**Figura 2 y 3: Equipo de electroquimioterapia**



**Figura 4 y 5: Sesión de electroquimioterapia.**

Durante todo el procedimiento se realizó el control de parámetros de rutina sin evidenciar complicaciones.

Control:

El paciente vuelve a control 24 horas después del procedimiento donde se evaluó la evolución del proceso de cicatrización y el estado general, además se continúa con tratamiento farmacológico con antiinflamatorios no esteroides, en este caso, Meloxicam 0,1 mg/kg cada 24 Hs durante 10 días.

El segundo control se realizó un mes después donde se tomaron nuevamente las medidas de la lesión las cuales dieron 2,5 x 2,0,x 2,0cm tras lo cual según criterios de respuesta tumoral de la Organización mundial de la salud se determina “enfermedad estable” ya que el mismo tuvo una disminución del 20% de su tamaño (Figura 6).



**Figura 6: Lesión tumoral 30 días después del tratamiento.**

## **DISCUSION**

Según Cemazar; Tamzali; Sersa; Torzon; Miklavcic; Teissie.(2008). La electroquimioterapia ha demostrado ser muy eficaz contra diferentes tumores primarios o metástasis en perros y gatos, además de sarcoides en equinos. La electroquimioterapia puede utilizarse con intención curativa para los nódulos tumorales cutáneos o subcutáneos, solitarios o múltiples, o como tratamiento adyuvante a la cirugía.

Como lo indica Alonso (2019) la electroquimioterapia en medicina veterinaria se describió en más de 50 publicaciones para el tratamiento del sarcoide, melanoma, fibrosarcoma, tumores mastocitos, tumores perianales, TVT, Carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, la mayoría de ellos con resultados positivamente satisfactorios. De 2055 casos obtenidos de los diferentes artículos 1319 obtuvieron una respuesta completa, 395 mostraron una respuesta parcial, 236 de los casos no presentaron una respuesta de la enfermedad, y tan solo 9 continuaron con una

enfermedad progresiva, esto demuestra en cierta medida la efectividad de la electroquimioterapia.

Mir (2006) concluye que las bases de la electroquimioterapia y las razones para utilizar la bleomicina y el cisplatino en asociación con un pulso eléctrico específico son plenamente conocidas. Las características físico-químicas de estos dos fármacos explican por qué pueden utilizarse en asociación con pulsos eléctricos permeabilizantes, mientras que sus efectos biológicos explican la eficacia de la electroquimioterapia.

En los trabajos realizados por Tellado, Maglietti, Olaiz, Michinski , Marshall (2016) determinaron 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.

En cuanto a su aplicación en los sarcomas de tejidos blandos Cemazar; Tamzali; Sersa, ; Torzon; Miklavcic; Teissie.(2008) demuestran que la electroquimioterapia se utiliza casi exclusivamente en una modalidad adyuvante, ya que estas neoplasias muestran una respuesta limitada si se utiliza como único tratamiento, en consecuencia se ha adoptado esta técnica como terapia adyuvante tras la escisión quirúrgica de los SPB en varios estudios en caninos y felinos.

Alonso (2019) expone que de los 325 casos de SPB que fueron tratados con electroquimioterapia el 69% presento una respuesta completa, el 17% de los pacientes mostraron una respuesta parcial y el 14% no presenta respuesta de la enfermedad.

## **CONCLUSION**

La electroquimioterapia es una herramienta innovadora en la Medicina Veterinaria oncológica. Estudios previos han demostrado su eficacia y respuesta tumoral al tratamiento, sobretodo en SPB en donde la cirugía por si sola es incapaz de lograr la erradicación completa del tumor al tratarse de una neoplasia maligna, con una escasa actividad metastásica, pero con un enorme potencial de invasión, por lo que frecuentemente se produce recidiva.

Si bien, como resultado de la selección de tratamiento adyuvante con electroquimioterapia en el paciente diagnosticado con SPB no se obtuvo una respuesta

tumoral completa, se logró mantener una “enfermedad estable” según criterio de la OMS al momento del segundo control (Figura 6)

## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. CARTAGENA A, J.C. 2011. Oncología veterinaria. Manuales clínicos por especialidad. Editorial Servet. España
2. CEMAZAR M; TAMZALI, G; SERSA, N; TORZON, L.M; MIKLAVCIC, R.L; TEISSIE, J. 2008. Electrochemotherapy in veterinary oncology. Review 22 826-831.
3. CERVERA, DEVAL, J. RECIST y el radiólogo.2014. Radiología Volumen 56, número 3, páginas 193-205.
4. COUTO, C.G; NELSON, R.W.2010. Medicina interna de pequeños animales. 4ta Edición. Editorial Esevier Mosby. España. Pág. 1143-1173
5. COUTO, S.S; GRIFFEY, S.M; DUARTE P.C; MADEWELL, B.R. 2002. Fibrosarcoma asociado a la vacuna felina: distinciones morfológicas. Vet Pathol Jan; 39(1):33-41.
6. FOSSUM, W. T. 2008. Cirugía en pequeños animales. 3ra Edición. Editorial Inter-médica. Buenos Aires. Argentina. Capítulo 25. Pág. 663 – 667.
7. 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>.
8. 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-

9. MENDIZ FERRETO, D.A. 2004. Descripción clínica y epidemiológica de neoplasias orales en caninos y felinos. Universidad de Chile Facultad de Cs Veterinarias y pecuarias. Santiago, Chile.
10. Mir, L. M. 2006. Bases and rationale of the electrochemotherapy. Eur J Cancer Suppl 4:38-44.
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 4. Pág. 17- 20.
12. SPUGNINI, E. P; VINCENZI, B; AMADIO, B; BALDI A. 2019. Adjuvant electrochemotherapy with bleomycin and cisplatin combination for canine soft tissue sarcomas: A study of 30 cases. Open Veterinary Journal. Vol. 9(1): 88–93
13. TELLADO, M. 2016. Consultado en: <https://vetoncologia.com/wpcontent/uploads/2016/10/VetOncologia-Que-hacer-en-neoplasias-no-operables.pdf>
14. 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
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. TWENTYMAN, P.R. 1984. Bleomycin-mode of action with particular reference to the cell cycle. Pharmac. Vol.23, pp 417 to 441.
17. WITHROW, S. J; VAIL, D. M; PAGE, R. L. Withrow & MacEwen's Small animal clinical oncology. 2013. 5th edition. Editorial Elsevier. P 356.