



Quimioterapia práctica

- Cuando el cáncer ya ha metastatizado a distancia o ha comenzado como un desorden sistémico ni la cirugía ni la radioterapia podrán curar al animal y probablemente éste es el punto fundamental del uso de la quimioterapia.
- Fundamental: seguridad en el personal que manipula las drogas, en el paciente y en el propietario.
- Se debe seleccionar cuidadosamente al paciente, al cliente y el protocolo de tratamiento.
- Las principales familias de fármacos citotóxicos son los agentes alquilantes, antimetabolitos, enzimas, antibióticos, venenos del huso mitótico, hormonas e inhibidores COX-2.
- Las principales reglas para la administración de una quimioterapia son: elegir el mejor momento para iniciar la quimioterapia, utilizar la dosis adecuada, respetar el ritmo de administración, respetar la vía de administración y respetar el protocolo seleccionado.
- Es importante conocer las posibles complicaciones del uso de los agentes quimioterápicos para poder tratarlas rápida y correctamente. Los objetivos son la predicción, el reconocimiento y las respuestas a las toxicidades más probables de la quimioterapia.

INTRODUCCIÓN

Comenzaremos diciendo que la cirugía puede curar el cáncer más frecuentemente que cualquier otra modalidad terapéutica. La razón es simple y es que, si el cáncer está localizado en un sitio, el cirujano puede eliminar en bloque todas las células cancerosas, por lo que el paciente puede ser curado. Ninguna otra modalidad terapéutica puede ofrecer esto. Tras la cirugía, la radioterapia es la modalidad más exitosa contra el cáncer, sin extirpar ninguna célula pero matándolas o esterilizándolas.

Si el cáncer ya ha metastatizado a distancia o ha comenzado como un desorden sistémico, probablemente ni la cirugía ni la radioterapia podrán curar al animal. Este es el papel de la quimioterapia. La quimioterapia es uno de los tratamientos que pueden ser aplicados tras la obtención de un diagnóstico con todo lo que eso conlleva en el paciente y en el propietario.

Seguridad en el personal que manipula las drogas, en el paciente y en el propietario.

El uso de agentes citotóxicos puede ir asociado a una serie de efectos indeseables y nocivos para sus manipuladores si no se manipulan respetando ciertas normas. Generalmente estos efectos son de dos tipos:

- Directos. Habitualmente de naturaleza irritante por contacto con el medicamento.
- Retardados. Los más peligrosos, pues pueden producir efectos mutagénicos, teratógenos e incluso cancerosos¹.

La toxicidad dependerá del tipo de exposición (inhalación, contacto cutáneo o

ingestión), de la frecuencia de exposición y de la cantidad de contaminación. Los puntos críticos son la preparación de las drogas, la administración de las drogas y la defecación y micción del animal. Se debería evitar la manipulación directa de drogas. Si es posible utilizaremos productos preparados en jeringas y listos para usar o líquidos en bolsas. Idealmente todas las preparaciones deberían realizarse en cabinas de seguridad biológica o cabinas de flujo laminar de tipo II. Desafortunadamente, en la práctica es difícil económicamente asumir los costes de adquisición y mantenimiento de estos sistemas, debido a la baja casuística y al bajo número de reconstrucciones y administraciones de agentes citostáticos que se realizan en una clínica veterinaria. En este sentido son muy útiles los dispositivos específicos de reconstrucción y administración de agentes quimioterápicos. Un ejemplo es el sistema Phaseal®, unos dispositivos desechables que permiten preparar y suministrar el medicamento sin riesgo de goteo ni nebulización, y por tanto minimizando el riesgo de exposición. (Figuras 1 y 2)

Si hay que manipular drogas o excrementos o deyecciones de animales tratados deberíamos:

- Usar dispositivos para este fin.
- Trabajar lejos de ruidos y cosas que nos distraigan.
- Usar equipamiento de protección.
- Usar equipamiento de protección para limpiar heces u orina eliminados en la clínica.
- Evitar la exposición de mujeres embarazadas o niños a las citotoxinas. Los niños, particularmente, pueden acumular daño genético.
- Usar envases de eliminación específicos (de color morado generalmente).



Figura 1. Preparación de la quimioterapia.



Figura 2. Administración de la quimioterapia.

ANEXO I ⁸

SEGURIDAD DURANTE LA QUIMIOTERAPIA

Recomendaciones para minimizar el riesgo de contaminación tóxica

- Llevar guantes de administración quimioterápica aprobados. Los guantes de látex no son impermeables a los agentes quimioterápicos. Si no hay guantes de administración quimioterápica disponibles, utilizar doble guante de látex.
- Llevar una bata de administración que no absorba quimioterapia o, como mínimo, llevar una bata de laboratorio abotonada.
- No empujar burbujas de aire fuera de la jeringa.
- El uso de sistemas dispensadores de quimioterapia disponibles comercialmente (por ej., PhaSeal) puede reducir el riesgo de exposición.
- Utilizar gafas de seguridad u otro tipo de sistema de seguridad para la vista.

Evitar la contaminación por la vía oral

- Nunca fumar o aplicar maquillaje en la sala de administración de quimioterapia.
- Nunca almacenar fármacos quimioterápicos junto a comida u otros fármacos.
- Advertir a los clientes y al personal veterinario que lleven siempre guantes al administrar fármacos quimioterápicos por vía oral

Eliminación de desechos Quimioterápicos

- Contactar con un hospital de humana local para ayuda en la eliminación de todos los desechos asociados con quimioterapia.
- Separar los desechos quimioterápicos de otros materiales afilados y biodegradables, incluyendo agujas, jeringas, catéteres, guantes, y mascarillas.

Precauciones para el cuidado del paciente y limpieza

- Los fármacos quimioterápicos son excretados por heces y orina: llevar guantes quimioterápicos cuando se recojan las necesidades de los pacientes 48 horas después de la administración farmacológica.
- No se han establecido pautas para la eliminación de las necesidades de las mascotas; sin embargo, hay que advertir a los clientes que deben recoger las necesidades de sus mascotas. Si el paciente orina o defeca dentro de casa 48 horas después de haber recibido quimioterapia, los propietarios deben llevar guantes para recoger los desechos y guardarlos en una bolsa doble.

Se debe seleccionar cuidadosamente al paciente, al cliente y el protocolo de tratamiento.

El paciente debería tener:

- Una enfermedad que se beneficie de la quimioterapia con protocolos experimentados. Las enfermedades que se pueden beneficiar claramente de un tratamiento quimioterápico establecido son el linfoma (LSA), el osteosarcoma (OSA), el mieloma múltiple y el tumor venéreo transmisible (TVT) y quizás la leucemia linfocítica crónica (CLL).
- Un diagnóstico bien documentado. Es importante que sepamos qué se está tratando ya que no da igual que se trate de una enfermedad diseminada o localizada o que no se haya comprobado el diagnóstico mediante una biopsia. Esto es fun

damental. La biopsia debe ser bien obtenida, bien interpretada (necesitamos saber el nombre del tumor, su posible comportamiento, su tratamiento de elección y sus indicadores pronósticos)

- Un montón de indicadores de buen pronóstico. Hay indicadores pronósticos para cada tumor y otros generales como:
 - Los animales que están clínicamente enfermos tienen peor pronóstico que los que aparecen bien.
 - Los animales con fallo orgánico tienen peor pronóstico que aquellos con buen funcionamiento.
 - Obtener una completa remisión es un buen factor pronóstico.
 - Las metástasis son un mal factor pronóstico.

Escala de *performance* de Karnofsky para perros y gatos.

Grado de Actividad

0-Normal	Totalmente activo, actividad similar a antes de enfermar
1-Restringido	Actividad restringida en comparación con antes de enfermar, pero capaz de funcionar como un animal aceptable
2- Actividad comprometida	Gravemente restringida; ambulante únicamente para comer, defecando y orinando en áreas aceptables
3-Incapacitado	Completamente incapacitado; debe ser alimentado a la fuerza; incapaz de restringir orina y defecación a áreas aceptables
4-Muerto	

– Los dueños deben de estar comprometidos con el animal y su tratamiento. Los dueños van a tener que gastar un montón de:

- Tiempo en visitas para la administración del tratamiento, chequeos, empeoramientos, etc.
- Sentimientos. Toda la familia se verá afectada.
- Dinero en tratamientos, chequeos, etc., etc.

Debemos explicar la quimioterapia minuciosamente a los propietarios, enfatizando los beneficios del tratamiento como una opción útil. El 5% de los animales puede ir mal debido a una toxicidad inaceptable y del 10-20 % de los pacientes pueden no obtener una total remisión (en el caso del linfoma, por ejemplo) con los mejores protocolos²

NOCIONES BÁSICAS PARA ADMINISTRAR ADECUADAMENTE UN TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

El ciclo celular

En todos los tejidos sanos del organismo existe un equilibrio entre la proliferación celular, la detención del crecimiento, la diferenciación y la muerte celular programada o apoptosis. Por lo tanto el crecimiento de un tumor viene determinado por un fallo en los sistemas que controlan estos mecanismos, que deriva en un desajuste entre el crecimiento celular y la muerte de un determinado tejido. El entendimiento de estos procesos

ANEXO 2 ⁸

CLAVES EN EL MANEJO DE LA TOXICIDAD QUIMIOTERÁPICA⁷

- La mortalidad por sepsis inducida por quimioterapia será baja si se trata de forma agresiva y temprana.
- Los propietarios deben de ser instruidos en los signos de enfermedad relacionados con la sepsis y deben de reaccionar con urgencia ante la presencia de fiebre.
- Los animales febriles deben de ser tratados con antibióticos de amplio espectro.
- Para la mayoría de los protocolos menos del 10% de los pacientes precisará hospitalización a causa de la toxicidad quimioterápica.
- La cardiotoxicidad inducida por la doxorubicina puede ser minimizada mediante la limitación de la dosis acumulativa máxima por debajo de 240 mg/m²
- La toxicidad renal del cisplatino puede ser reducida mediante una diuresis salina agresiva y monitorización.
- Tengamos en cuenta que el hospital es el sitio perfecto para exponer al paciente a una bacteria resistente, por lo que si el paciente está neutropénico pero asintomático, posiblemente sea más seguro tratarlo en su domicilio.

es esencial para desarrollar un correcto tratamiento de una neoplasia³.

El ciclo celular comprende dos periodos distintos: un periodo de reposo o quiescente y un periodo activo.

El periodo quiescente o G_0 incluye a todas las células susceptibles de entrar en ciclo, las cuales tan solo mantienen una baja síntesis proteica.

El periodo activo se compone de cuatro fases:

- La primera fase o G_1 , tiene lugar inmediatamente después de la mitosis, y en ella se sintetiza el ARNm codificante de los elementos necesarios la célula.
- La segunda fase o S (*síntesis*), es el periodo en el cual tiene lugar la síntesis de ADN. Al final de esta fase se duplica la cantidad de ADN.
- La tercera fase o G_2 , es una fase en la que tiene lugar la síntesis del huso y de las proteínas necesarias para la división celular.
- La cuarta fase o M (mitosis), conduce al desdoblamiento cromosómico y a la formación de dos células genéticamente idénticas.

Al final del ciclo las células pueden entrar en un periodo quiescente, continuar dividiéndose o morir por apoptosis si existen lesiones irreparables en el ADN (Figura 3)^{1,3}.

Velocidad de crecimiento de un tumor

Habitualmente uno de los mayores retos en el tratamiento de un tumor es que en el momento del diagnóstico se encuentra en un estado avanzado. De este modo estimamos que un tumor de 1 cm de diámetro contiene aproximadamente 10^9 , y de estas células sólo aproximadamente un 5% serían susceptibles de ser sensibles a la quimioterapia, pues exis-

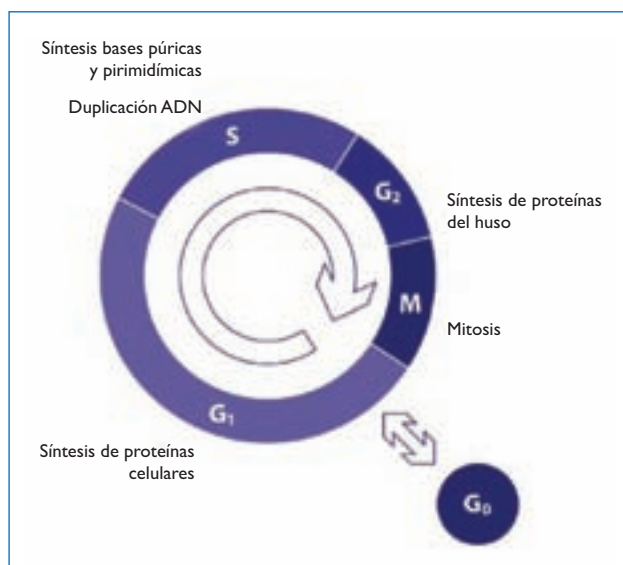


Figura 3. Ciclo mitótico celular.

ten evidencias experimentales que prueban que las células sensibles a los agentes citostáticos son aquellas que están continuamente dividiéndose. Por tanto, aquellas otras que contribuyen al tamaño tumoral, pero se encuentran en fase G^0 o que no tienen capacidad de dividirse, son habitualmente resistentes a la quimioterapia.

El crecimiento de las células tumorales se explica gracias a la *curva de Gompertzian* (Figura 4). Esta curva nos muestra como la *fracción de crecimiento* de un tumor (la proporción de células que proliferan) no es constante. De forma que el crecimiento de un tumor crece exponencialmente en un tiempo determinado y después se estabiliza rápidamente. Por lo tanto, si la fracción de crecimiento de un tumor es pequeña, el número de células que se verán afectadas

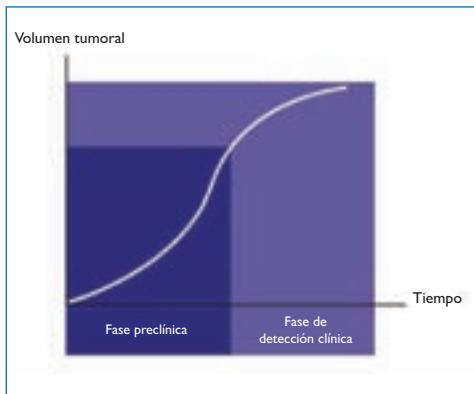


Figura 4.

por la quimioterapia será bajo, y por el contrario tumores de pequeño tamaño con fracciones de crecimiento mayores serán más quimiosensibles, pues contienen un mayor número de células en proliferación.

En resumen, podemos concluir que la velocidad de crecimiento de un tumor estará condicionada por la duración del ciclo de las células que lo componen y por su fracción de crecimiento¹.

En la práctica existen varios métodos de evaluar esta relación:

- Índice mitótico, el cual expresa, como su nombre indica, el número de mitosis dividido por el número total de células contadas. Esta fórmula ha sido usada clásicamente para predecir la quimiosensibilidad o para decidir la aplicación de un tratamiento quimioterápico.
- Ki67, es un antígeno situado en el núcleo que solo aparece en aquellas células que están en algunas de las fases activas del ciclo celular (G_1 , S, G_2 y M), y por tanto no se observa en aquellas células en periodo quiescente (G_0).
- PCNA (*Proliferating Cell Nuclear An-*

tigen), es una proteína que interviene en la síntesis de ADN. Habitualmente se detecta en las células que están en mitosis, sin embargo tiene una vida media bastante larga, lo cual es una desventaja cuando se compara con el Ki67².

PRINCIPALES FAMILIAS DE FÁRMACOS CITOTÓXICOS

Agentes alquilantes

Algunas de las drogas más efectivas para el tratamiento de ciertos tumores pertenecen a esta familia. Su mecanismo de acción consiste en formar un enlace covalente entre las dos cadenas de ADN, lo cual imposibilita la replicación y la transcripción. Este tipo de drogas actúan sobre todas las fases del ciclo celular; por lo que existe una relación entre la dosis utilizada y su efecto.

Los más usados son:

- Mostazas nitrogenadas, como la ciclofosmida, el clorambucilo, el melfalán, la ifosfamida o la dacarbacina.
- Nitrosoureas, entre las que destacan la lomustina (no disponible en España) o la carmustina.
- Derivados del platino, como el carboplatino y el cisplatino.

Antimetabolitos

Estos fármacos se caracterizan por tener una estructura química muy parecida a ciertos componentes necesarios para la síntesis de ácidos nucleicos y fundamentalmente por su analogía, interfieren en la síntesis de las bases púricas y pirimidínicas. Son medicamentos que actúan sólo durante la fase S del ciclo celu-

lar; por tanto su efecto está condicionado por la dosis utilizada y por el tiempo.

Los más destacados:

- Metotrexato
- 5-Fluorouracilo
- Citarabina
- Azatioprina

Enzimas (L-Asparaginasa)

En esta familia destacaremos por su impacto en la oncología veterinaria a la L-Asparaginasa. Como su nombre indica, su mecanismo de acción consiste en descomponer a la asparagina (aminoácido esencial para la síntesis proteica) en ácido aspártico y amonio. Conseguir unos niveles plasmáticos de asparagina afecta especialmente a la síntesis de proteínas en los linfocitos malignos.

La L-asparaginasa actúa sobre las fases G₁ y G₂ del ciclo celular. Una característica muy interesante de esta enzima es que habitualmente no se ve afectada por los mecanismos de quimiorresistencia de las células neoplásicas. A día de hoy no se comercializa en España.

Antibióticos

Este es un grupo bastante heterogéneo en el que se agrupan medicamentos que comparten características como:

- Se extraen a partir de microorganismos.
- Comparten un mecanismo de acción parecido.
- Son sensibles a los mecanismos de resistencia MDR.

Los más usados en animales son:

- Doxorubicina.
- Mitoxantrona.
- Bleomicina.
- Actinomicina D.

Venenos de huso mitótico

En esta familia se incluyen fármacos antimitóticos, es decir; actúan sobre la fase M del ciclo celular; y por tanto son agentes dependientes de fase. Podemos diferenciar dos grupos:

- Los alcaloides de la vinca (*Vinca rosea*), que inhiben la formación de los microtúbulos necesarios para la división celular. Los más representativos son la vincristina y la vinblastina.
- Los taxanos derivados del tejo (*Taxus baccata*), que polimerizan excesivamente los microtúbulos haciéndolos excesivamente estables e impidiendo la mitosis. Los más destacados son el doxetaxel y el paclitaxel.

Hormonas

En oncología veterinaria los corticosteroides son los agentes más utilizados de este grupo. Actúan sobre las células tumorales por varias vías, interfiriendo con receptores que estimulan el crecimiento².

Inhibidores COX-2

En la actualidad sabemos que un importante número de tumores sobre expresan la enzima COX-2, mientras que esto no sucede en los tejidos normales de los cuales proceden. En este sentido existen sólidas pruebas que sugieren que, a nivel celular; la COX-2 contribuye a la transformación neoplásica y al comportamiento maligno de un tumor; aumentando su capacidad invasiva y metastásica. De hecho, recientes trabajos indican que la COX-2 puede usarse como objetivo terapéutico en el tratamiento de algunos

tipos de tumores en el hombre y en el perro, como por ejemplo en el carcinoma de células transicionales, los carcinomas prostáticos, los pólipos rectales y algunos tumores orales⁴.

REGLAS PARA APLICAR QUIMIOTERAPIA CORRECTAMENTE

- Elegir el mejor momento para iniciar la quimioterapia

Un adecuado tratamiento con agentes citostáticos no sólo dependerá de los fármacos o del protocolo seleccionado, si no del momento de empezar a administrarlos. En líneas generales debemos empezar el tratamiento lo antes posible, teniendo en cuenta la cicatrización de las heridas y el riesgo de sepsis. Aunque, de forma práctica, la capacidad de estos medicamentos para retardar la cicatrización de las heridas es limitada. Lo fundamental es recordar que no hay que esperar a ver la metástasis o la recidiva del tumor para comenzar el tratamiento. Como hemos visto anteriormente, existe un estadio preclínico en el que el crecimiento del tumor es macroscópicamente invisible y durante el cual existe la mayor proporción de células tumorales sensibles a la quimioterapia. Debido a este fenómeno la respuesta al tratamiento es inversamente proporcional al volumen del tumor.

Utilizar la dosis adecuada

Pese a que la dosis de un citostático tiene que ajustarse a la especie animal a tratar y a su estado metabólico, nunca debe disminuirse bruscamente para evitar efectos colaterales. Es importante recordar que en la especie felina nunca

debe usarse ni el cisplatino ni el 5-fluorouracilo, y que la dosis de doxorubicina es de 25 mg/m² (en el perro es de 30 mg/m²). Generalmente la eficacia de estos fármacos es mayor cuanto más alta es la posología, y por tanto la dosis óptima está cercana a la dosis máxima tolerable.

La dosis de los fármacos que se eliminan fundamentalmente por vía renal debe ser ajustada si existen evidencias de fallo renal crónico:

$$\text{Dosis ajustada} = \text{dosis estándar} \times 1.5 / \text{Nivel plasmático de creatinina (mg/l)}$$

El cisplatino nunca debe ser usado si existen indicios de fallo renal.

En el caso de aquellos fármacos que tienen un metabolismo fundamentalmente hepático la dosis estándar debe reducirse a la mitad si la bilirrubinemia es mayor de 15 mg/l, y nunca deben ser usados si supera los 30 mg/l. Además, es muy interesante conocer que algunos agentes alquilantes, como la ciclofosfamida, o la lomustina, requieren una activación enzimática a nivel hepático.

La posología en quimioterapia habitualmente se formula en m² de superficie corporal, no Kg de peso vivo. El cálculo se realiza de la siguiente forma:

$$\text{Perro: Superficie m}^2 = (10,1 \times [\text{Kg peso vivo}]^{0,66}) / 100$$

$$\text{Gato: Superficie m}^2 = (10 \times [\text{Kg peso vivo}]^{0,66}) / 100$$

Pese a esto, para el cálculo rápido de la superficie corporal es útil el uso de tablas como las que aparecen en el ANEXO 3.

**INDICACIONES
DE LA QUIMIOTERAPIA**

- Como tratamiento de pacientes con tumores sensibles a la quimioterapia.
- Como terapia coadjuvante para erradicar micro metástasis ocultas.
- Como terapia coadjuvante para prevenir la recurrencia de un tumor local tras una escisión quirúrgica incompleta.
- Para minimizar el grado de implicación de estructuras locales de un tumor quimiosensible antes de llevar a cabo la terapia definitiva.
- Como tratamiento paliativo para aliviar los signos clínicos asociados a un cáncer no reseccionable o metastático.
- Para sensibilizar tejidos a la radioterapia.
- El comportamiento biológico del tumor debe ser tomado en consideración para decidir si empezar o no la quimioterapia. Si el tumor puede metastatizar, la quimioterapia debe ser parte importante del plan terapéutico.

ANEXO 3

TABLAS DE CONVERSIÓN DE SUPERFICIE CORPORAL

PERROS

Peso kg	m ²	Peso kg	m ²	Peso kg	m ²
1	0,10	21	0,75	41	1,17
2	0,16	22	0,78	42	1,19
3	0,21	23	0,80	43	1,21
4	0,25	24	0,82	44	1,23
5	0,29	25	0,85	45	1,25
6	0,33	26	0,87	46	1,26
7	0,36	27	0,89	47	1,28
8	0,40	28	0,91	48	1,30
9	0,43	29	0,93	49	1,32
10	0,46	30	0,95	50	1,34
11	0,49	31	0,97	51	1,35
12	0,52	32	0,99	52	1,37
13	0,55	33	1,02	53	1,39
14	0,58	34	1,04	54	1,41
15	0,60	35	1,06	55	1,42
16	0,63	36	1,08	56	1,44
17	0,66	37	1,09	57	1,46
18	0,68	38	1,11	58	1,47
19	0,71	39	1,13	59	1,49
20	0,73	40	1,15	60	1,51

GATOS

Peso kg	m ²	Peso kg	m ²
2,0	0,16	4,80	0,28
2,2	0,17	4,60	0,27
2,4	0,18	4,80	0,28
2,6	0,19	5,00	0,29
2,8	0,20	5,20	0,30
3,0	0,21	5,40	0,30
3,2	0,22	5,60	0,31
3,4	0,22	5,80	0,32
3,6	0,23	6,00	0,33
3,8	0,24	6,20	0,33
4,0	0,25	6,40	0,34
4,2	0,26	6,60	0,35
4,4	0,27	6,80	0,35
4,6	0,27	7,00	0,36

- Respetar el ritmo de administración

Este punto es clave si queremos tener éxito en nuestro tratamiento. Así, la dosis recomendada de un agente antineoplásico y el intervalo entre sesiones, están diseñados para conseguir que la destrucción de células tumorales sea superior a su proliferación, dejando tiempo suficiente para recuperar el capital celular normal del animal. (Figuras 5 y 6)

- Respetar la vía de administración

Debemos conocer el modo de aplicar cada medicamento. En resumen, podemos decir que:

- Doxorubicina y mitoxantrona: intravenosa estricta y en perfusión lenta.
- Vincristina y vinblastina: intravenosa estricta.

No respetar el ritmo de administración puede acarrear una reacción anafiláctica, y la extravasación venosa de estos medicamentos puede producir fuertes reacciones locales e incluso, en el caso de la doxorubicina, la necrosis del tejido afectado.

- Respetar el protocolo seleccionado

El protocolo escogido variará en función del tipo de tumor; y de otros factores ajenos a la enfermedad, como la disponibilidad del propietario para acudir a la clínica o los costes del tratamiento. Siempre han de usarse protocolos previamente ensayados en animales, y que hayan demostrado eficacia en el control de dicho tumor: Como hemos visto anteriormente, en general, y salvo casos excepcionales (normalmente tóxicos) nunca han de cambiarse las dosis recomendadas ni alterar los ritmos de administración¹.

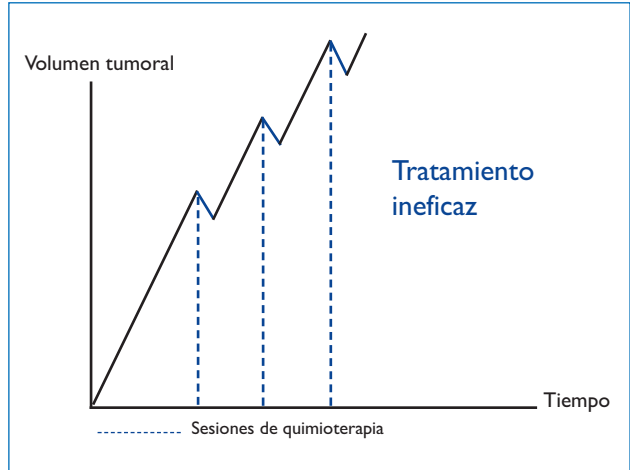


Figura 5.

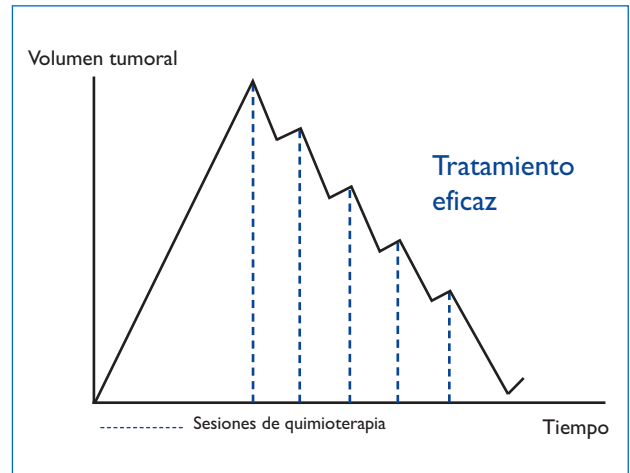


Figura 6.

MANEJO SEGURO DE LOS AGENTES CITOSTÁTICOS

(Figura 7)

Prevención y tratamiento de la toxicidad quimioterápica

Los objetivos son la predicción, el reconocimiento y las respuestas a las toxicidades más probables de la quimioterapia.

Es importante conocer las posibles complicaciones del uso de los agentes quimioterápicos para poder tratarlos rápida y correctamente. (Anexo 4)

Complicaciones más frecuentes del uso de agentes quimioterápicos

(Anexo 5)

- Toxicidad de la médula ósea
- Cardiotoxicidad
- Toxicidad gastrointestinal
- Toxicidad dermatológica
- Reacciones de hipersensibilidad
- Toxicidad urinaria
- Neurotoxicidad
- Síndrome de lisis tumoral

-Toxicidad de la médula ósea

Es la toxicidad más común asociada a los agentes quimioterápicos. La vida media de los neutrófilos circulantes caninos es de 4 a 8 horas, de las plaquetas 4 a 6 días y de las células rojas sanguíneas de 120 días. Se puede comprender que la frecuencia de las líneas celulares afectadas ocurra en este orden. La neutropenia es la complicación más frecuente, mientras que la anemia ocurre solo tras varios meses, si es que la hay. La trombocitopenia de relevancia clínica es poco común. Cuando el recuento de los neutrófilos desciende por debajo de 2500-3000/ μ L, todos los agentes supresivos medulares deberían ser cesados hasta

ANEXO 4

VÍAS DE ELIMINACIÓN DE LOS PRINCIPALES AGENTES CITOTÓXICOS

Actinomicina D	Eliminación fundamentalmente hepática
L-asparaginasa	Eliminación renal
Bleomicina	Eliminación renal
Carboplatino	Eliminación fundamentalmente hepática
Ciclofosfamida	Activación hepática y eliminación renal
Cisplatino	Eliminación renal
Clorambucilo	Eliminación renal
Doxorubicina	Eliminación hepática
5-Fluorouracilo	Conjugación hepática y eliminación renal
Lomustina	Activación hepática y eliminación renal
Melfalán	Eliminación hepática
Metotrexato	Eliminación renal
Mitoxantrona	Eliminación hepática
Vimblastina	Eliminación hepática
Vincristina	Eliminación hepática

que el recuento de los neutrófilos se incremente por encima de 3000/ μ L y la quimioterapia podrá ser reiniciada al 75% de su dosis inicial. Si el recuento de neutrófilos cae por debajo de 1500/ μ L el animal debería empezar con antibióticos (por ejemplo una combinación de sulfatrimetoprim a la dosis de 15 mg/kg/PO BID durante 7 a 10 días) y el animal debería de ser monitorizado para detectar fiebre o signos de infección. Los pacientes severamente neutropénicos pueden ser incapaces de desarrollar signos de inflamación o fiebre debido a su estado inmunosuprimido. Los pacientes neutropénicos que desarrollan fiebre deben ser tratados como una emergencia. Deberían ser hospitalizados y tratados con fluidos intravenosos, al tiempo que se realizan controles de sangre (CBC, química sérica, electrolitos y cultivos aeróbicos y anaeróbicos), orina (urianálisis y cultivo) y lavado traqueo bronquial u otros. También están indicadas las radiografías torácicas aún sin signos inflamatorios aparentes. Una vez se han obtenido los cultivos deberá empezarse con una combinación de antibióticos. Algunos de ellos pueden ser la cefalotina (22 mg/kg IV TID), la enrofloxacin (5-10 mg/kg IV BID) y la amikacina (si no hay deshidratación ni fallo renal) hasta que la fiebre esté bajo control y el recuento de neutrófilos se haya normalizado. Posteriormente se puede prescribir sulfatrimetoprim oral. Algunos estudios han demostrado el beneficio del uso de los factores estimulantes de colonias, específicamente el G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) en acelerar el retorno del WBC en animales severamente neutropénicos. El G-CSF se administra a la dosis de 2,5-5 μ g/kg SC una vez al día durante 3 ó 5 días. Desafortunadamente, el G-CSF es muy caro y no está disponible comercialmente el G-CSF canino. El

ANEXO 5

TOXICIDADES MÁS HABITUALES

Toxicidad	Fármaco	Medida Preventiva
Cardiotoxicidad	Doxorrubicina en perros	No rebasar la dosis máxima acumulada, tratar preventivamente con dexrazoxana
Nefrotoxicidad	Doxorrubicina en gatos Cisplatino en perros	Comprobar la función renal previamente. Diuresis por fluidos
Neurotoxicidad	Vincristina en perros (neuropatía periférica)	No existe prevención. No continuar si aparece
FATAL	Cisplatino o 5 fluorouracilo en gatos	¡¡¡¡NUNCA EN GATOS!!!!
Anafilaxia	L-asparaginasa, taxanos	Pretratar con esteroides, antihistamínicos y controlar durante 30 minutos
Cistitis hemorrágica estéril	Ciclofosfamida	Cambiar por clorambucilo+ MESNA

G-CSF humano se puede conseguir, pero algunos estudios han demostrado la formación de anticuerpos neutralizantes tras dos o tres semanas de uso continuado en animales normales. Otro estudio de Auburn University College of Veterinary Medicine concluyó con el resultado de que no hay problema en usar G-CSF en animales tratados mediante quimioterapia si se tratan mediante programas pulsátiles.

- Cardiotoxicidad

Es la principal complicación, pero no ha sido estudiada suficientemente en el gato. Durante el tratamiento con doxorubicina, los perros quizás muestren arritmias que habitualmente cursan subclínicamente. Si es necesario, pueden ser controladas con una infusión lenta de la droga. Además, se ha observado el establecimiento de cardiomiopatías dilatadas si se incrementa la frecuencia tras alcanzar una dosis acumulativa de 240 mg/m². Existe evidencia de que la prolongación de la infusión de la droga disminuye el riesgo de desarrollo de cardiopatía. La única forma definitiva que existe para poder predecir exactamente el inicio de la enfermedad es la biopsia endocárdica. Se recomienda el uso discontinuado de la doxorubicina en aquellos perros que desarrollan alteraciones en el ritmo del ECG o un descenso en la fracción de acortamiento del ecocardiograma. El De-raxoxano es un quelante del hierro que previene la formación de radicales libres del hierro y ayuda a proteger al corazón de la toxicidad inducida por la doxorubicina. La dosis empleada es de 10 mg por mg de doxorubicina a administrar y se suministra por vía intravenosa con 30 minutos de antelación. Una vez se ha desarrollado la cardiomiopatía habitualmente es refractaria al tratamiento, pero se puede tratar como si fuera otro caso de cardiomiopatía.

- Toxicidad gastrointestinal

No es frecuente y se puede manifestar con vómitos y diarrea o como una enterocolitis (vista principalmente con el uso de doxorubicina). Estas complicaciones responden usualmente al tratamiento sintomático.

- Toxicidad dermatológica

Habitualmente consiste en un retraso en el crecimiento del pelo y con hiperpigmentación ocasional. Ambos se suelen resolver con el uso discontinuado de las drogas que los han provocado. Los caniches y los Kerry Blue Terriers pueden desarrollar alopecia total. Más grave es la producción de necrosis tisular perivasculare en los animales en los que ha sido inyectado un producto vesicante y se ha extravasado. Esto puede ser evitado mediante la colocación y control adecuados de un catéter intravenoso. Si tenemos una extravasación deberemos actuar de la siguiente forma: 1.- No inyectando más, 2.- No quitar el sistema de inyección y aspirar todo lo que nos sea posible, 3.- inyectar de 10-20 ml de solución salina estéril con 1-4 mg de dexametasona localmente y 4.- aplicar frío (en el caso de la doxorubicina) o calor local frecuentemente durante 1 o 2 días. En el caso de extravasación de un alcaloide de la vinca se recomienda la inyección local de hialuronidasa a la dosis de 1ml por ml de droga extravasada para ayudar a la absorción y dispersión de la droga. También se cita en la literatura el uso de DMSO en el área de extravasación de doxorubicina. Si se desarrolla una herida a consecuencia de la extravasación debe ser tratada como una herida abierta durante 7 a 10 días y, en ocasiones, deberemos desbridarla quirúrgicamente.

- Reacciones de hipersensibilidad

Ocurren ocasionalmente con la administración de doxorubicina y L-asparaginasa. Los signos usualmente incluyen urticaria, eritema, nerviosismo, agitación de la cabeza con vómitos ocasionales y raro colapso cardiovascular en los perros. Los gatos suelen desarrollar dificultad respiratoria.

El tratamiento incluye el enlentecimiento o administración discontinua de la droga. En ocasiones será necesaria la administración de fosfato de dexametasona 1-2 mg/kg IV y fluidos intravenosos. Otras veces será necesaria la administración de epinefrina 0,1-0,3 ml de 1:1000 en solución IV. Otras futuras reacciones podrán ser prevenidas mediante el uso de difenhidramina 1-2 mg/kg IM o dexametasona 0,1 mg/kg SC 20-30 minutos antes de la administración de la droga que produjo la reacción.

- Toxicidad urinaria

Puede incluir una nefrotoxicidad asociada a la administración de doxorubicina en gatos. Además, puede ser observada una cistitis hemorrágica estéril en perros y raramente en gatos que han sido tratados con ciclofosfamida. Esto se suele observar con más frecuencia en animales que son tratados de forma crónica. Los signos y diagnósticos diferenciales son como los de cualquier otra cistitis. Podemos disminuir esta complicación administrando la droga por la mañana y permitiendo al animal realizar sus micciones con libertad. La poliuria inducida por los corticoesteroides o los diuréticos parece disminuir esta complicación. Si el problema se diagnostica con prontitud, habitualmente responde en 1 a 4 meses si cambiamos la ciclofosfamida por cloramibucilo y medicamos con furosemida. Tam-

bién, la instilación de formalina al 1% o DMSO al 25-50% han resuelto esta complicación. Existen comunicaciones que relacionan el tratamiento con ciclofosfamida y la aparición de carcinomas de células transicionales en perros.

- Neurotoxicidad

Ha sido vista con el uso de 5-FU. Esto es infrecuente en el perro pero frecuente y fatal en el gato. Los perros pueden mostrar una ataxia de origen cerebelar tras 12-24 horas de la administración de la droga. La toxicidad en los perros es reversible si se para el uso de la droga, pero puede resultar fatal si se continúa una vez los signos se han desarrollado. La vincristina puede causar neuropatía periférica que suele producir estreñimiento que responde bien a los laxantes. Raramente con dosis acumulativas puede producir neuropatía severa que acaba en tetraparesis. Si se para con el uso de la droga pueden revertirse los efectos en un período de meses dependiendo de la gravedad de los mismos ⁵.

- Síndrome de lisis tumoral

Se trata de una rara condición descrita en perros y gatos con linfomas generalizados. Se debe a una rápida descomposición del tumor y la incapacidad del animal para limpiar rápidamente los productos de esta necrosis, fundamentalmente fósforo y potasio, lo cual conlleva una hiperfosfatemia, hipercalemia e hipocalcemia. Esto quizás ocurra con más frecuencia en aquellos animales con la función renal deteriorada. El tratamiento consiste en una fluidoterapia agresiva con control de los niveles de electrolitos y del balance ácido-base y es frecuentemente efectivo ^{5,6}.

GLOSARIO DE TÉRMINOS USADOS HABITUALMENTE EN QUIMIOTERAPIA⁸

Índice terapéutico

El ratio requerido de la dosis farmacológica para producir una probabilidad dada de toxicidad y la dosis requerida para obtener un efecto definido contra el tumor. El criterio de valoración apropiado para la respuesta tumoral y la toxicidad se basa en la toxicidad dosis dependiente del fármaco y del propósito del tratamiento (por ej., cura o paliación).

Terapia de inducción

La fase de inducción de un protocolo de quimioterapia a menudo incluye una terapia más intensa (menores intervalos de dosis y combinaciones farmacológicas más agresivas) que en la fase de mantenimiento. La meta de la terapia de inducción es reducir el número de células cancerígenas e, idealmente, inducir una remisión completa. Para el linfoma, el papel de una terapia de mantenimiento a largo plazo se ha puesto bajo discusión.

Terapia de consolidación

La terapia de consolidación es menos intensa que la terapia de inducción. Está diseñada para disminuir en gran medida el número de células cancerígenas y para permitir una remisión completa en aquellos pacientes que no la han desarrollado tras la terapia de inducción.

Terapia de mantenimiento

La terapia de mantenimiento es una continuación de un protocolo quimio-

rápico menos intenso para mantener una remisión y prevenir recidivas.

Terapia de salvamento o rescate

La terapia de salvamento consta de la reinducción de la quimioterapia para pacientes en los que un protocolo estándar no ha dado resultado. Los fármacos utilizados en los protocolos de rescate no se consideran como primera línea de tratamiento para un tumor en particular.

Remisión completa (RC)

La remisión completa es la resolución completa de un tumor apreciable basado en el examen físico, hematológico o monitorización bioquímica, o mediante diagnóstico por imagen. Este término se encuentra en constante renovación, ya que las nuevas técnicas moleculares han permitido a los investigadores determinar "remisiones moleculares" mejores que las remisiones clínicas estándar previamente utilizadas.

Remisión parcial (RP)

Los mayores diámetros de todas las lesiones diana se miden 4 semanas antes de instaurar el tratamiento y se suman. Una RP se define como la reducción de un 30% o más en la suma de los diámetros superiores, sin nuevas lesiones en desarrollo, tras el inicio de la quimioterapia.

Enfermedad estable (EE)

La enfermedad estable no muestra RP ni una enfermedad progresiva comparando la situación 4 semanas antes de instaurar una quimioterapia.

Enfermedad progresiva (EP)

La enfermedad progresiva se define como un incremento alrededor de un 20% o más en la suma de los diámetros mayores comparado con lo apreciado 4 semanas antes de desarrollar nuevas lesiones.

Duración media de la respuesta o supervivencia media

La duración media representa el punto en el que la mitad de los pacientes han recaído o muerto, y la otra mitad todavía se encuentran en remisión y en vida. No se considera la valoración práctica de la eficacia de un tratamiento hasta que los resultados no muestran una RC de un 50 % o más.

Intervalo libre de enfermedad o sin recaída (ILE) o supervivencia libre de enfermedad (SLE)

El intervalo libre de enfermedad o de recaída mide el tiempo de progresión de la enfermedad, tanto local como sistémica, tras la inducción de una RC mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia. Un ejemplo podría ser el tiempo de metástasis tras la amputación de un osteosarcoma de fase IIb.

Quimioterapia adyuvante

La quimioterapia adyuvante se administra tras la cirugía y la radioterapia. Está

indicada en aquellos casos los cuales conllevan un elevado riesgo de recurrencia o metástasis. La respuesta a la terapia puede ser difícil de valorar; ya que a menudo sólo existe una alteración microscópica; consecuentemente, se utilizan medidas temporales de respuesta (ILE, SLE) antes que los criterios de respuesta basados en el tamaño.

Quimioterapia primaria (neoadyuvante)

La quimioterapia primaria se utiliza como el tratamiento inicial (idealmente sólo para una enfermedad localizada) y se continúa con algún tipo de terapia local (cirugía o radioterapia). Las masas tumorales apreciables muestran la cinética celular menos favorable y las que contendrán poblaciones resistentes con más probabilidad. Sin embargo, la terapia primaria puede ser útil si se realiza una citorreducción antes de decidirse por la terapia local.

Dosis máxima tolerada (DMT)

La dosis máxima recomendada de un agente quimioterápico basado en su toxicidad.

Nadir

El punto en el tiempo antes de instaurar quimioterapia en el cual se da el recuento de células blancas más bajo.

Tabla de los principales productos usados en Quimioterapia

Fármaco	Vía	Dosificación	Efectos Adversos	Uso Habitual
<i>Acemanán</i>	Local	P, G: 1mg/kg intraperitoneal 2mg/kg intralesional Semanal hasta 6 dosis	No comunicados	Estimulante del factor de necrosis tumoral (TFN)
<i>Aglepristona</i>	SC	P: 10 mg/kg días 1, 8, 15, 28 y 35	Trastornos GI Inflamación del punto de inyección	Tratamiento del fibroma vaginal (reducción del 50% en el día 60 previo a la cirugía).
<i>L-Asparaginasa</i>	IM,SC	P: 400U/kg IM o 10.000U/ m ² Semanal G: 400U/kg SC Semanal	Reacciones alérgicas	Linfoma
<i>Bleomicina</i>	IV,SC	10 u/ m ² /3 días, luego semanal hasta una máxima dosis acumulativa de 200 u/ m ²	Reacción en punto de inyección Toxicidad pulmonar	Carcinomas Sarcomas
<i>Busulfán</i>	Oral	3-4 mg/ m ² /24h	Leucopenia	Neoplasia linforreticular
<i>Carboplatino</i>	IV	P: 300 mg/m ² / 21 días G: 200 mg/m ² / 28 días (en perros diluir en 250 ml. de glucosa 5%)	Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia Vómitos	Carcinomas CCT Melanoma OSA Sarcomas
<i>Carprofeno</i>	ORAL, SC	P: 4,4 mg/kg/24h o 2,2 mg/kg/12h	Trastornos GI Trastornos renales Trastornos hepáticos Discrasias sanguíneas	CCT Carcinomas Melanoma OSA TVT
<i>Ciclofosfamida</i>	ORAL, IV	P, G: 250 mg/m ² 24 h. 21 días 50 mg/m ² / 24 h. 4 días	Cistitis Hemorrágica Vómitos Diarrea Leucopenia Neutropenia Supresión medular. Pérdida de pelo	Linfoma Carcinoma Sarcoma

* Esta tabla continúa en la página siguiente

* Continuación de la Tabla.

Fármaco	Vía	Dosificación	Efectos Adversos	Uso Habitual
<i>Cisplatino</i>	IV	P: 60 mg/m ² / 21 días (diuresis forzada previa administración: suero fisiológico 25ml/h/kg 3 horas antes. Administración durante 30 min. Diuresis post administración 25 ml/kg/h una hora)	No usar en gatos Vómitos Leucopenia Nefrotoxicidad	OSA CCT Sarcomas Carcinomas
<i>Arabinósido de Citosina</i>	IV	P: 150 mg/m ² /24h 5 días (Protocolo de mieloablación, usar junto con estimulantes de colonias)	Neutropenia Trombocitopenia	Leucemia aguda Rescate linfoma Linfoma SNC
<i>Clorambucilo</i>	Oral	P: 2-6 mg/m ² /24h inicialmente y luego cada 48h G: 0,1-0,2 mg/kg /24h inicialmente y luego cada 48h	Neutropenia Mielosupresión	Linfoma Leucemia linfocítica crónica Mastocitoma Mieloma IgM
<i>Dacarbacina</i>	IV	P: 200 mg/ m ² / durante 5 días/ 21 días o 800-1000 mg/ m ² / 21 días	Leucopenia Nausea Vómitos Diarrea No usar en gatos	Melanoma Linfoma
<i>Dactinomicida</i>	IV	0,75-0,8 mg/m ² cada 3 semanas	Mielosupresión Malestar GI Daño perivasculár por extravasación	Linfoma
<i>Doxorrubicina</i>	IV	P: 30 mg/m ² / 21 días G: 25 mg/m ² /21 días (Diluido en un volumen de 10 ml/kg de salino, administrado lentamente durante 30-45 min.) Se recomienda el uso previo de antihistamínico, dexametasona y/o antiemético.	Anorexia Vómitos Diarrea Supresión medular Pérdida de pelo Cardiotoxicidad	Linfoma Carcinoma Sarcoma

* Esta tabla continúa en la página siguiente

Fármaco	Vía	Dosificación	Efectos Adversos	Uso Habitual
<i>Doxorrubicina HCL (Inyección liposomal)</i>	IV	P, G: 1 mg/kg/ 3 semanas	Leve mielosupresión Malestar GI Hipersensibilidad Daño perivascular por extravasación Eritrodisestesia plantar palmar (ESPP) Nefrotoxicidad (gatos)	Linfoma Carcinoma Sarcoma
<i>Firocoxib</i>	Oral	P: 5 mg/kg/24h G: 3 mg/kg/24h	Trastornos GI Trastornos renales Trastornos hepáticos Discrasias sanguíneas	CCT Carcinomas Melanoma OSA TVT
<i>5 Fluoruracilo</i>	IM, IV	P: 150 mg/m ²	Leucopenia Trombocitopenia No usar en gatos Trastornos en SNC. No en epilépticos	Variados
<i>Gemcitabina</i>	IV	P: 300 mg/m ² / 21 días	Mielosupresión Necrosis intestinal	CCT Carcinoma mamario
<i>Hidroxiurea</i>	Oral	P: 50 mg/kg/24h/ 3 días por semana G: 25 mg/kg/24h/ 3 días por semana	Leucopenia Anemia Trombocitopenia	Policitemia vera Tumores SNC
<i>Idarubicina</i>	IV	2 mg/kg/día durante 3 semanas cada 3 semanas	Leve mielosupresión malestar GI Daño perivascular por extravasación	No está claro
<i>Lifosfamida</i>	IV	P: 275-350 mg/m ² con diuresis salina y mesna, cada 3 semanas	Cistitis hemorrágica Mielosupresión	Linfoma

* Esta tabla continúa en la página siguiente

* Continuación de la Tabla.

Fármaco	Vía	Dosificación	Efectos Adversos	Uso Habitual
<i>Lomustina</i>	Oral	P: 40-60 mg/ m ² / 3semanas G: 30-60 mg/ m ² / 3semanas	Mielosupresión Hepatotoxicosis Vómitos.	Linfoma Mastocitoma Tumores cerebrales
<i>Melfalán</i>	Oral	0,1-0,2mg /kg (ó 1,5 mg/ m ²) 24h/7-10 días En el Mieloma Múltiple: 0.1 mg/kg/día/ 10 días (inducción) 0.05 mg/kg/ día (mantenimiento)	Trombocitopenia Mielosupresión	Mieloma múltiple Carcinomas
<i>Meloxicam</i>	OraL, SC	P: Dosis inicial 0,2 ml/kg seguido de 0,1ml/kg /24 h. G: 0,1 mg/kg/48-72 h	Trastornos GI Trastornos renales Trastornos hepáticos discrasias sanguíneas	CCT Carcinomas Melanoma OSA TVT
<i>6- Mercap- toetanol (Purineto)</i>	Oral	50 mg/ m ² /24h	Mielosupresión Anemia	Leucemia Linfoma
<i>Metotrexato</i>	Oral, IV	2,5-5 mg/m ² /48h P: 0,3-0,5 mg /kg/1 semana/IV G: 0,8 mg /kg/2-3 semanas/IV	Supresión de la médula ósea Inmunosupresión Leucopenia Hepatotoxicidad	Carcinomas Linfoma Leucemia Enfermedades autoinmunes
<i>Mitomicina C</i>	Local	P: 0,02-0,04 %/ 24 h (ocular)-7 días (vesical)	Conjuntivitis Cistitis	CCE ocular CCT
<i>Mitoxantrona</i>	IV	P: 2.5 – 5 mg /m ² / 21 días G: 2.5 – 6.5 mg /m ² / 21 días (Infusión lenta)	Leucopenia Trombocitopenia Vómitos Diarreas	CCT Linfoma CCE
<i>Placitaxel</i>	IV	P: 132 mg/m ² / 3 semanas. Debe premeditarse para minimizar hipersensibilidad	Hipersensibilidad	En investigación

* Esta tabla continúa en la página siguiente

Fármaco	Vía	Dosificación	Efectos Adversos	Uso Habitual
<i>Pamidronato</i>	IV, SC	P: 2 mg/kg diluido en una solución durante varias horas	No importantes	Hipercalcemia OSA
<i>Piroxicam</i>	Oral	P,G: 0,3 mg/kg/48h	Trastornos GI Trastornos renales Trastornos hepáticos Discrasias sanguíneas	CCT Carcinomas Melanoma OSA TVT
<i>Plicamicina</i>	IV	P,G: 25-30 mg/Kg. Infusión lenta cada 24 horas varios días	Trastornos GI Discrasias sanguíneas Hipocalcemia	Carcinomas Hipercalcemia
<i>Prednisona</i>	Oral	P,G: 2,2-6,6 mg/kg/12-24 h/7d. Luego 2-4 mg/kg/48h	Trastornos GI Síndrome Cushing Diabetes Pérdida ósea, etc.	Linfoma Mastocitoma
<i>Procarbazina</i>	Oral	P: 50 mg/m ² / 14 días y 14 días de descanso	Malestar GI Mielosupresión	Linfoma
<i>Tamoxifeno</i>	Oral	No establecida. En humanos 10 mg /12 h	Interacciona con drogas antiulcerosas Incrementa el dolor tumoral	Bloqueante no esteroideo de los receptores estrogénicos
<i>Thiotepa</i>	En cavidad, IM o intratumoral	0,2-0,5 mg/m ²	Mielosupresión	Efusiones malignas
<i>Vinblastina</i>	IV	P, G: 2 mg/m ²	Leucopenia Vómitos Diarrea Necrosis perivascular por extravasación	Mastocitoma
<i>Vincristina</i>	IV	P, G: 0,5-0.7 mg/m ²	Leucopenia Vómitos Diarrea Estreñimiento Necrosis perivascular por extravasación	Linfoma Mastocitoma TVT Trombocitopenia inmunomediada

* Esta tabla continúa en la página siguiente

* Continuación de la Tabla.

Fármaco	Vía	Dosificación	Efectos Adversos	Uso Habitual
Vinorelvine	IV	P: 15-18 mg/m ² / 1-2 semanas	Mielosupresión Vesicante perivascular	Tumor pulmonar primario

Leyenda de abreviaturas utilizadas en la tabla:

P: perro, G: gato, IV: intravenoso, IM: intramuscular, CCE: carcinoma células escamosas, CCT: carcinoma células transicionales; OSA: osteosarcoma, TVT: tumor venéreo transmisible SC: subcutáneo

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Lanore D, Delprat C: "Quimioterapia Anticancerosa" Masson 2004
- 2.- Verkest K: "Chemotherapy: What You Need To Get Started" VIN rounds. 24 September 2006.
- 3.- Mac Ewen EG, Khanna C, Radinsky R: "Cancer Biology and Metastasis". En Withrow, Mac Ewen, Small Animal Clinical Oncology. 3ª Edición. Saunders Company 2001; Cap 3, 18-34.
4. Hayes A: "Cancer; cyclo-oxygenase and nonsteroidal anti-inflammatory drugs – can we combine all three?" "Veterinary and Comparative Oncology. 2007; 5(1):1-13
5. Brewer WG, Jr: "Preventing and Treating Chemotherapy Toxicity". Western Veterinary Conference 2003.
6. Ogilvie GO: "Oncologic emergencies and chemotherapeutic complications". En Veterinary Oncology Secrets, Rosenthal RC. Hanley & Belfus 2001. 20; 113
7. Bergman PJ: "Chemotherapy Side Effects & How To Prevent Or Stop Em" "VIN.4 de febrero 2003.
8. Withrow SJ, Vail DM: "Small Animal Clinical Oncology". 4ª Edic. Saunders company 2006.