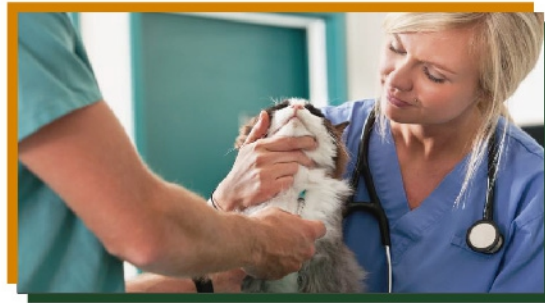




CHEMOVET



TUMORES CANINOS FRECUENTES EN LA CLÍNICA DIARIA.

El cáncer es el estadio final de un largo proceso de carcinogénesis, durante el cual se acumulan alteraciones funcionales y estructurales en el ADN, que son expresadas a través de todos los niveles biológicos (Ej.: ARN, proteínas, organelas, células, tejidos, órganos, organismo).

En los últimos años, la prevalencia de mascotas con cáncer en los consultorios clínicos veterinarios ha aumentado debido en parte a varias razones:

- Incremento en la sobrevivencia de los animales de compañía; debido a una mejor nutrición, vacunaciones periódicas y medicina preventiva;
- Mayor apego por parte de las personas hacia ellos asociado a mayores cuidados;
- Desarrollo y accesibilidad a nuevas tecnologías que permiten detección temprana;
- Mayor investigación y desarrollo de nuevos medicamentos destinados a caninos y felinos.

Por todo lo dicho anteriormente es que los veterinarios se enfrentan más frecuentemente a diagnosticar y manejar animales con cáncer. De aquí la importancia de que puedan tener acceso a las principales drogas de uso veterinario y puedan iniciar cuanto antes un tratamiento correcto; derivando al oncólogo veterinario los casos más complicados.

El cáncer no debería ser sinónimo de muerte. Tampoco es una enfermedad simple para la cual haya un solo tratamiento. La cirugía, radioterapia y drogas quimioterápicas, son las herramientas más efectivas que cuentan los veterinarios para su lucha. La inmunoterapia y nanotecnología son promisorias.

Laboratorio CHEMOVET cuenta con diversas drogas quimioterápicas que pueden ser aplicadas en la clínica diaria.

Los tumores malignos más frecuentes en caninos y felinos, con los que debemos familiarizarnos para detectarlos rápidamente, emprender una estadificación y acceder a un tratamiento son en la actualidad: mastocitomas, linfomas, neoplasias mamarias, TVT y sarcomas. Daremos una breve reseña en cómo arribar a su diagnóstico, realizar una estadificación y posibles opciones terapéuticas.

Aproximadamente 1 de cada 4
perros desarrollan alguna clase
de tumor durante su vida.




Más de
6 millones de perros
y cerca de
6 millones de gatos
son diagnosticados de cáncer
anualmente.

3 Los 3 signos
clínicos tempranos
más comunes de cáncer son:



Bulto inusual
en el cuerpo



Sangrado
abdominal

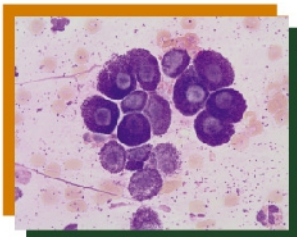


Agrandamiento de
un linfonodo

Los perros

pueden desarrollar
cáncer con una tasa
estadística aproximada
a la de los humanos





MASTOCITOMA

Los tumores de células cebadas o mastocitomas, son uno de los tumores más frecuentes de la piel de los caninos, su comportamiento biológico es impredecible por lo que deben ser abordados en forma agresiva y rápida.

Mediante una simple citología se puede llegar al **diagnóstico** bastante acertado en más del 95 % de los casos.

En los casos dudosos se deberá proceder a su análisis histopatológico. Los mastocitomas de alto grado, tienen una alta tasa de metástasis de alrededor del 55 al 96%, y suelen diseminarse a linfonodos regionales, hígado, bazo, estómago, pulmón y sangre periférica. También tienen alta recurrencia local.

El primer paso es **estadificar** al paciente con hemograma, bioquímica, orina, ecografía abdominal y biopsia.

De esta manera se determina en qué grado clínico y citológico/ histopatológico se encuentra el paciente para abordar un tratamiento.

El **tratamiento** se basa en la escisión quirúrgica de la lesión primaria cuando esto es posible y según la histopatología y afección de los bordes quirúrgicos se decide si se realiza o no quimioterapia.

En los casos en que la neoplasia sea no resecable, se puede hacer quimioterapia en neoadyuvancia.

Si luego de los primeros 2 ciclos de quimioterapia se logra una remisión parcial, puede extirparse y reevaluar el tratamiento a seguir. En casos de resistencia a un protocolo se puede intentar con alguno de segunda línea.

Deben realizarse análisis de sangre y perfil bioquímico antes de cada aplicación de quimioterapia.

Protocolo LP: Lomustina-Prednisolona

Lomustina: 60-90mg/m² cada 21 - 28 días 8 a 10 sesiones.

Prednisolona: 40 mg/m² /24hs por 2 semanas, luego 20 mg/m² /24hs e ir bajando gradualmente

Protocolo Vinblastina-Prednisolona:

Vinblastina 2 mg/m² cada 7 días (4 ciclos); luego cada 15 días (4 ciclos más)

Prednisolona: 40 mg/m² /24hs por 2 semanas, luego 20 mg/m² /24hs e ir bajando gradualmente

Pueden realizarse hasta 8 ciclos.

Protocolo CVP: Lomustina-Vinblastina-Prednisolona.

Día 1: Vinblastina 2mg/m²

Día 15: Lomustina 60-90mg/m²

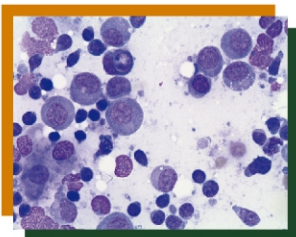
Prednisolona: 40 mg/m² /24hs por 2 semanas, luego 20 mg/m² /24hs e ir bajando gradualmente

Este ciclo se repite de 4 a 6 veces según criterio del médico actuante.

Inhibidores Tirosina Kinasa (Imatinib):

Imatinib 10 mg/kg /día hasta remisión completa o según criterio profesional incluso de por vida en forma sostenida; se evaluará dosis según resultados y estudios.





LINFOMA MULTICÉNTRICO

El linfoma o linfosarcoma multicéntrico es un tumor maligno tratable no curable. El 80 a 90% de los pacientes presentan una respuesta positiva a la quimioterapia. La supervivencia media prevista con tratamiento es de 12 a 18 meses, aunque 20 a 30% alcanzan 2 años. En pacientes con afección de hígado, bazo y/o médula ósea la respuesta a la terapia y sobrevida son menores. El **diagnóstico** se realiza mediante citología o histopatología. Las técnicas de biología molecular tales como citometría de flujo, para inmunotificación y PARR (polymerase chain reaction for antigen receptor rearrangement) para determinar clonalidad aportan información adicional muy valiosa. Pero lamentablemente no están disponibles de rutina en muchos países de Latinoamérica. Estas técnicas muchas veces son complementarias en casos dudosos en la que la histopatología tampoco puede definirlo. La citometría de flujo identifican el origen (T o B, principalmente), y PARR dilucida si esa célula de origen es neoplásico o inflamatorio.

En el proceso de **estadificación** debemos determinar el tipo de linfoma, el alcance de la enfermedad y el estado general del paciente mediante análisis de sangre, orina, bioquímica sanguínea, radiografía de tórax, ecografía abdominal, citología e inmunohistoquímica y/o otras técnicas de biología molecular.

En cuanto al **tratamiento**, pueden utilizarse protocolos tales como CHOP (ciclofosfamida-doxorrubicina-vincristina-prednisolona), COP (ciclofosfamida-vincristina-prednisolona), COAP (idem anterior con Arabinósido de Citosina), LEOP (Lomustina, Epirubicina, Vincristina, Prednisolona) y otros como UMW-19, LMP, LOMP, LAP y LP.

A continuación, se describe un protocolo COP uno de los más simples de aplicar en la clínica:

El protocolo COP consta de las siguientes fases:

1. Inducción a la remisión:

Ciclofosfamida: 300 mg/m² VO cada 3 semanas, comenzando el día 1 a 7. Se hace el cálculo de dosis total, y ese total se fracciona para ser administrado 3 días en la semana (Ej: lunes, jueves, domingo).

Vincristina: 0,5 mg/m² EV una vez por semana por 8 semanas, comenzando el día 1.

Prednisolona: 40-50mg/m² VO cada 24 hs en la mañana por una semana, luego 20-25 mg/m² VO cada 48hs.

2. Intensificación: Si tras las 6-8 semanas no hay remisión completa, se intensifica con Doxorrubicina 1 mg/kg iv cada 3 semanas hasta lograr remisión. También se puede intensificar con L-Asparaginasa a la dosis de 10.000 UI/ mg/m² como única dosis.

3. Mantenimiento: Se pasa a esta fase si todas los casos que no se ha observado una remisión completa en la fase de inducción. Duración: hasta que el tumor recidive generalmente entre los 6 a 8 meses de iniciada la fase de inducción, aunque puede haber pacientes que recidiven años después.

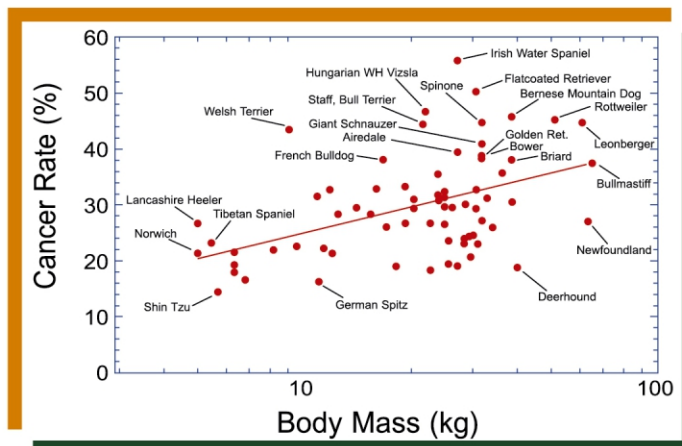
Vincristina: cada 2 semanas 6 tratamientos y luego cada 3 semanas otros 6 tratamientos, luego pasar a un tratamiento mensual. Ciclofosfamida cada 3 semanas. Prednisolona 20-25 mg/m² cada 48 horas.

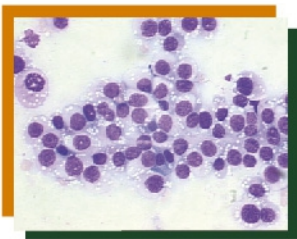
Otros protocolos de mantenimiento usados son: **LMP (clorambucilo, prednisolona, metotrexato) y LAP (clorambucilo, citarabina y prednisolona).**

En el ámbito oncológico realizar o no mantenimiento es controversial. Desde CHEMOVET recomendamos NO realizar tratamientos de mantenimiento si se ha logrado una remisión completa antes del tercer ciclo en la terapia de inducción y sí se han logrado completar 8 ciclos de la misma inducción.

4. Rescate o Reinducción de remisión (ante recidivas). Si recidivan con más de 1 año de finalizado el protocolo de inducción es conveniente realizar el rescate con el mismo protocolo. Si el tiempo a la recidiva es menor de un año se debería administrar otro protocolo con la mayor cantidad de drogas diferentes al primero.

Se utilizan protocolos **CHOP, AC** (doxorrubicina 30mg/m² cada 21 días, ciclofosfamida 100 mg/m² día 10 y 11, prednisolona 40-50 mg/m² cada 24 hs por 1 sem. y luego 20 a 24 mg/m² cada 48hs) o **lomustina/prednisolona** (lomustina a 70-90 mg/m² oral cada 3 semanas más prednisolona 2 mg/kg/día), **LVPP** (Lomustina, Vincristina, Procarbazona y Prednisolona).





TVT

TVT, tumor venéreo transmisible o tumor de sticker es una neoplasia que puede afectar mucosa genital de caninos machos y hembras, piel, subcutáneo, cavidad nasal y otros órganos. Se han descrito metástasis en linfonódulos en casos crónicos. Normalmente se transmite por contacto sexual o lamido. El diagnóstico es sencillo mediante citología. Se ha encontrado cada vez con mayor frecuencia, resistencia a distintos fármacos por lo que a veces deben intentarse diferentes protocolos hasta llegar a la cura total. Previo a realizar el tratamiento es importante estadificar la enfermedad con análisis de sangre, bioquímica, estudios de imágenes y un examen clínico completo.

Protocolo Vincristina:

Vincristina: 0,75 A 0,9 mg/m² cada 7 días. 4 a 8 ciclos. Se realiza un ciclo más luego de la desaparición clínica y citológica. Realizar análisis de sangre (para identificar citopenias) y bioquímica antes de cada sesión.

Protocolo Doxorubicina:

Doxorrubicina: 30 mg/m² cada 21 días. Se realiza una sesión más luego de la desaparición clínica y citológica. Realizar análisis de sangre (para identificar citopenias), bioquímica ECG y ecocardiografía antes de cada sesión.

Protocolo Lomustina:

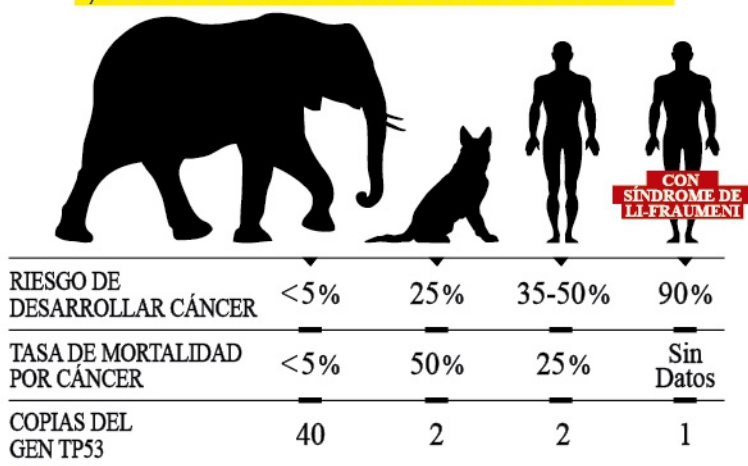
Lomustina: 60-90 mg/m² cada 21 días. 4 a 6 ciclos. Se realiza mínimo un ciclo más luego de la desaparición clínica y citológica. Realizar hemogramas completos y bioquímica con perfil hepático antes de cada sesión.

Ventajas: Vía oral, administración cada 21 días. Resulta más económico y práctico para el propietario.

Lomustina es más inductora enzimática que hepatotóxica per se. Ante el aumento de enzimas hepáticas se recomienda administrar Silimarina 150 mg 1 comprimido cada 15 kg.

GEN MAGICO EN UNA BOTELLA

El gen supresor TP53 es el "guardian génico" del mundo celular. Si la célula tiene un defecto en su ADN en el proceso replicativo, este puede detenerlo y permitir seguir adelante solo si ese defecto ha sido reparado en el ADN. O puede desencadenar la muerte celular y deshacerse definitivamente de ese ADN defectuoso.



TIPS PARA MEJORES RESULTADOS

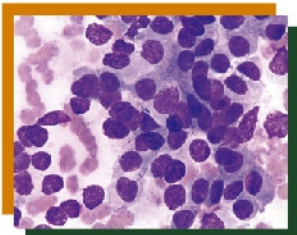
- Buena nutrición
- Desparasitación correcta
- Control de pulgas y garrapatas
- Control de hemoparásitos
- Control de enfermedades concomitantes
- Usar dosis correctas

DAR DE ALTA DEFINITIVA CON:

- 2 Ciclos más de quimioterapia más luego de observada una remisión completa (clínica y citológica en el sitio del tumor primario).
- Hemograma, bioquímica sericas y urianálisis normales.
- Controles luego de alta clínica: Mes 1, 2, 3, 9, 12.

EN CASO DE RESISTENCIA O TVT TRATADOS ERRONEAMENTE

- Utilizar protocolos combinados de 2-3 drogas quimioterápicas.
- Dosis de drogas a dosis máximas.
- Cambiar de protocolo si luego del primer ciclo no se observa mínimo una remisión parcial.
- Seguimiento diario del paciente.



NEOPLASIAS MAMARIAS

Los neoplasias mamarias malignas, aparecen en pacientes de edad media a avanzada, hay varios factores que pueden predisponer la aparición o prevenirla. La castración temprana reduce el riesgo de cáncer mamario en perras. La exposición de hormonas exógenas como a estrógeno y progesterona aumenta en más del doble el riesgo de padecer tumores mamarios. La obesidad temprana y la dieta alta en grasas aumentan el riesgo.

Para preparar un protocolo terapéutico debemos estadificar a nuestro paciente mediante radiografías de tórax en 3 incidencias, análisis de sangre y orina. En algunos casos se requiere también punción con aguja fina de los linfonodos y ecografía abdominal. Los tumores mamarios pueden realizar metástasis hacia linfonodos regionales, pulmones y en algunos casos también a hígado, riñones, adrenales, bazo, páncreas, diafragma, ovarios, corazón, uretra y sistema nervioso central.

El tratamiento primario es la extirpación quirúrgica del tumor. Cada tumor mamario deberá examinarse por histopatología individualmente. La administración posquirúrgica de quimioterapia (adyuvancia) es recomendable en aquellas perras con tumores de elevada malignidad y mal pronóstico, cuyas características clínicas (gran tamaño, ulceración, metástasis y afección de linfonodos) e histológicas (grado histológico II o III, émbolos tumorales, invasión vascular, elevada proliferación celular) indican la presencia de enfermedad micrometastásica, por tanto, una mayor probabilidad de que el tumor recidive o metastice. Puede realizarse neoadyuvancia previa a la cirugía.

Los quimioterápicos utilizados en los tumores mamarios caninos son la doxorubicina, mitoxantrona, metotrexato, ciclofosfamida, vincristina, 5-fluoruracilo, carboplatino y gemcitabina. Los más empleados son doxorubicina, o mitoxantrona. Estos dos quimioterápicos se pueden administrar solos o en combinación con vincristina, ciclofosfamida y 5 fluoruracilo.

La aplicación de desmopresina a 1mcg/kg EV 30 minutos antes de la cirugía y 24 hs después beneficia la sobrevida en tumores malignos de alto grado. Tiene propiedades antimetastásicas y minimiza la diseminación tumoral durante la cirugía.

PROTOCOLO FAC:

Día 1: Doxorubicina 30mg/m² EV (1mg/kg en <10kg), Ciclofosfamida 100-200mg/m² EV o VO.

Día 8: 5-Fluoruracilo 150mg/m² EV

Día 15: 5-Fluoruracilo 150mg/m² EV

Realizar 4 - 8 ciclos.

PROTOCOLO AC:

Día 1: doxorubicina 30mg/m² (1mg/kg en pacientes menores de 10 kg)

Día 10: ciclofosfamida en comprimidos 200-250mg/m²
Repetir este protocolo cada 21 días por 4 a 6 aplicaciones.

PROTOCOLO CMF:

5-fluorouracilo: 150mg/m² EV una vez por semana.

Ciclofosfamida: 50mg/m² VO cada 48 hs.

Metotrexato 2,5 mg/m² VO 2 a 3 veces por semana.

En todos los protocolos se deben realizar controles previos antes de cada sesión de quimioterapia con hemograma completo, recuento de plaquetas y bioquímica sérica. Antes de la administración de doxorubicina se debe realizar ECG y ecocardiografía.

PRINCIPALES DROGAS DE ADMINISTRACION VIA EV

DOXORRUBICINA

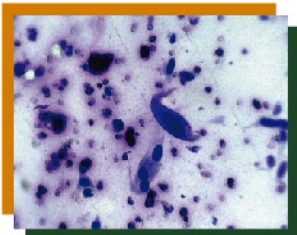
- Única administración cada 21 días.
- Alta tasa de respuesta.
- Útil en terapias de Inducción y rescate.
- Uso principal: linfomas, sarcomas de tejido blandos, carcinomas, osteosarcoma.

VINCRISTINA

- Administración cada 7 días.
- Útil en terapias de Inducción, Rescate.
- Uso principal: Carcinomas, sarcomas de tejido blandos, TVT, linfoma.

FLUOROURACILO

- Administración cada 7 días.
- Útil en terapias de Inducción, Rescate.
- Uso principal: Carcinomas, sarcomas de tejido blandos.



SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS

Los sarcomas de tejidos blandos son neoplasias malignas heterogéneas de origen mesenquimático, que afectan principalmente al tegumento, músculo, grasa, sistema nervioso, huesos y cartílagos. Suelen tener crecimiento muy agresivo localmente, aunque una tasa metastásica baja (en general del 20 %). Entre los más comunes encontramos: fibrosarcoma, hemangiopericitoma, hemangiosarcoma, neurofibrosarcoma, shwanoma, rabdomyosarcoma, leiomyosarcoma, mixosarcoma, linfangiosarcoma o afecciones histioproliferativas malignas.

Antes de realizar cualquier procedimiento debemos **estadificar** al paciente y al tumor mediante radiografía de tórax, citología de linfonódulos, histopatología y en algunos casos TAC para planificar una correcta cirugía.

El **tratamiento** de elección es la cirugía agresiva cuando puede realizarse, **con márgenes amplios y profundos** involucrando subcutáneo, músculos y huesos adyacentes para lograr un plano más del afectado por el tumor, esto generalmente puede lograrse en las neoplasias menores a 5 cm de diámetro en etapas iniciales.

Aun con cirugía compleja, amplia y márgenes libres pueden recidivar en la zona, con lo cual la quimioterapia de adyuvancia debe ser muchas veces considerada. En tumores irsecables y/o metastásicos se realiza quimioterapia de inducción.

Los protocolos comúnmente utilizados son:

Protocolo VACP:

Doxorrubicina: 30 mg/m² (1mg/kg en menores de 10kg) día 1.

Vincristina: 0,75 mg/m² EV los días 8 y 15 del ciclo.

Ciclofosfamida: 200-300mg/m² día 10.

Se repite por 4 a 6 ciclos.

Prednisolona: 40 mg/m² /24hs por 2 semanas, luego 20 mg/m² /24hs e ir bajando gradualmente

Protocolo AP:

Doxorrubicina: 30 mg/m² (1mg/kg en menores de 10kg) día 1.

Prednisolona: 40 mg/m² /24hs por 2 semanas, luego 20 mg/m² /24hs e ir bajando gradualmente

Protocolo LAP:

Lomustina: 70 mg/m² .Día 1 de Semana 1, 5, 9, 13, 17, 21.

Doxorrubicina: 30 mg/m² (1mg/kg en menores de 10kg) día 1. Día 1 de Semana 3, 7, 11, 15, 19, 23.

Prednisolona: 40 mg/m² /24hs por 2 semanas, luego 20 mg/m² /24hs e ir bajando gradualmente.

La **quimioterapia metronómica** se basa en dar bajas dosis de medicación oncológica durante tiempos prolongados, actúa sobre la angiogenesis, nutrición, microambiente tumoral y ha demostrado retrasar significativamente el tiempo de recurrencia de la enfermedad.

Los protocolos evaluados en quimioterapia metronómica son:

Protocolo CPi

Ciclofosfamida: 10 mg/m² /día

Piroxicam 0,3 mg/kg/día

Protocolo L

Lomustina: 2,84mg/m² (1.76–3.83 mg/m²) VO diariamente.

Un trabajo científico demuestra muy buena tolerabilidad de este régimen hasta 680 días (Tripp CD y col, 2011).

Los protocolos para quimioterapia de **INDUCCIÓN, ADYUVANCIA o NEOADYUVANCIA** suelen ser muy similares. La diferencia radica en que en **ADYUVANCIA** no se utiliza prednisolona. En **INDUCCIÓN** y al **PRINCIPIO** de la **NEOADYUVANCIA** si se utiliza **Prednisolona**.

PRINCIPALES DROGAS DE ADMINISTRACION VIA ORAL

LOMUSTINA

- Única administración cada 21 - 28 días.
- Alta tasa de respuesta.
- Útil en terapias de Inducción, Rescate y Quimioterapia metronómica.
- Uso principal: mastocitomas, linfomas, sarcomas de tejido blandos, TVT.

CICLOFOSFAMIDA

- Administración 3 días en una semana cada 21 días.
- Útil en terapias de Inducción, Rescate y Quimioterapia metronómica.
- Uso principal: Linfomas, carcinomas, sarcomas de tejido blandos.

IMATINIB

- Administración todos los días.
- Uso principal: Mastocitomas.
- Neoplasias del estroma gastrointestinal.
- Sarcomas de tejidos blandos.

“UNA SOLA ONCOLOGÍA”



Productos Chemovet



9 de julio 3875 - Lanús Este, Buenos Aires. Argentina
chemovet@chemovet.org / www.chemovet.org

Manejo de neutropenia inducida por quimioterápicos

Recuento de neutrófilos:

>1500 neutrófilos/ Ul

Se debe continuar con el protocolo quimioterápico y mantener la misma dosis.

1000-1500 neutrófilos/ Ul

- Si es **hemograma previo a la administración** de quimioterapia, retrasar la misma 2-5 días.
- Si es **hemograma de control** en protocolos administrados cada tres semanas, evaluar continuar con la misma dosis o reducir un 10%
- Control de temperatura en casa una vez al día.

<1000 neutrófilos/ Ul

Pacientes afebriles sin signos clínicos

- Reducir entre 10-20% la dosis del fármaco causante de la neutropenia.
- Posponer administración de quimioterapia entre 2-5 días.
- Administrar dosis cuando el recuento de neutrófilos sea >1500
- Los gatos suelen presentarse sin signos clínicos.

Pacientes febriles o con signos clínicos

- Instaurar medidas de manejo de paciente séptico (Uso de guantes, aislamiento.)
- Hospitalizar hasta resolución de signos clínicos.
- Control del recuento de neutrófilos cada 24 horas.
- El tratamiento con Factores estimulantes de médula ósea, *G-CSF (Filgrastim)* no suele ser necesario ya que las neutropenias suelen durar menos de 24hs y además pueden tener efectos secundarios. *Reservar* para sobredosis de quimioterápicos.

Vía Oral

Quinolona (ciprofloxacina /enrofloxacina) - Trimetoprima / sulfametoxazol - Amoxicilina clavulánico 5-7 días.

Tratamiento de soporte

Antieméticos / Protectores gástricos

Fluidoterapia

Antibioterapia inyectable

Betalactámico + quinolona
Continuar con quinolona vía oral después del alta 5-7 días

Si persiste la fiebre o la sintomatología a las 24hs

- Añadir metronidazol
- Cambiar a posible foco infeccioso
- Realizar cultivo de orina, radiografías de tórax, ecografía abdominal.



9 de Julio 3875 - Lanús Este
Buenos Aires - Argentina
chemovet@gmail.com
www.chemovet.org

Clasificación de los agentes quimioterapéuticos según su potencial emetógeno

NIVEL	PROBABILIDAD DE EMESIS (%)	FÁRMACO
5	>90	<ul style="list-style-type: none"> - Cisplatino - Ciclofosfamida - Dacarbazina - Mecloretamina
4	60-90	<ul style="list-style-type: none"> - Carboplatino - Cisplatino - Citarabina - Doxorrubicina - Metotrexato - Procarbazina
3	30-60	<ul style="list-style-type: none"> - Ciclofosfamida - Doxorrubicina - Epirubicina - Idarubicina - Ifosfamida - Irinotecan - Metotrexato - Mitoxantrono
2	10-30	<ul style="list-style-type: none"> - Capecitabina - Docetaxel - Etopósido - 5-fluorouracilo - Gemcitabina - Mecloretamina - Mitomicina - Paclitaxel - Topotecán
1	<10	<ul style="list-style-type: none"> - Bleomicina - Busulfán - Ciclofosfamida (Metronómica) - Clorambucilo - Hidroxiurea - Imatinib - Lomustina - Metotrexato - Mitotano - Vinblastina - Vincristina - Vinorelbina

Vías de eliminación de los principales agentes citotóxicos

Eliminación renal

L-asparaginasa

Bleomicina

Cisplatino

Clorambucilo

Metotrexato

Eliminación hepática

Doxorubicina

Melfalán

Mitoxantrona

Vinblastina

Vincristina

Eliminación fundamentalmente hepática

Actinomicina D

Carboplatino

Imatinib

 **oncovet**
Oncología Veterinaria de Excelencia

Activación hepática y eliminación renal

Ciclofosfamida

Lomustina

Conjugación hepática y eliminación renal

5-Fluorouracilo

Toxicidad hematológica

Factores que condicionan la mielosupresión

Fármaco	Médula ósea	Paciente
Dosis	Vida media celular	Edad
Vías de administración	Fracciones celulares con división más activa	Reserva medular: tratamientos QT-RT previos, enfermedad de base, etc.
Esquema de tratamiento		Estado nutricional
Combinación con otros tratamientos: citostáticos, radioterapia, antirretrovirales, etc.		Enfermedades concomitantes: inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, tercer espacio, insuficiencia hepática o renal, etc.
Mecanismo de acción del fármaco: ciclo específico, fase específica, fase G ₀ -reposo		Alteraciones enzimáticas primarias o secundarias

Toxicidades más habituales

Toxicidad	Fármaco	Medida Preventiva
Cardiotoxicidad	Doxorrubicina en perros	No rebasar la dosis máxima acumulada, tratar de manera preventiva 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	Pre-tratar con esteroides, antihistamínicos y controlar durante 30 minutos
Cistitis hemorrágica estéril	Ciclofosfamida	Cambiar por clorambucilo + MESNA

Toxicidad cardiaca

Miocardopatías quimioinducidas

Antraciclinas. Trastuzumab. Ciclofosfamida

Arritmias cardiacas o procesos isquémicos

Ifosfamida. 5-Fu. Paclitaxel. Interleukina.



9 de Julio 3875 - Lanús Este
Buenos Aires - Argentina
chemovet@gmail.com
www.chemovet.org



Sitios de acción de drogas quimioterápicas

Clase I: *Fase No Específica del Ciclo Celular*

Estos agentes quimioterápicos son letales en todas las fases del ciclo celular. Tanto las células en reposo como las células en proliferación son sensibles a este tipo de drogas.

Ejemplo:

Lomustina, Mecloretamina, etc.

Clase II: *Fase Específica del Ciclo Celular*

Estos agentes quimioterápicos son letales primariamente o exclusivamente durante una fase del ciclo celular. Generalmente en fase S o M. Las células en reposo (G_0), no suelen ser afectadas.

Ejemplo:

Metotrexato, Arabinósido de citocina, Vincristina.

Clase III: *Ciclo Celular Específico*

Estos agentes quimioterápicos son capaces de producir daños en células en reposo (G_0) y ciclando, aunque las células que están ciclando son las más sensibles.

Ejemplo:

Doxorrubicina.

Toxicidad Hematológica

Mecanismo de acción de los agentes citotóxicos

A: Ciclo específico, no fase específico | **B:** Fase específico
 + Leve, ++ Moderado, +++ Grave

Fármaco	Actividad	Grado de mielosupresión	Nadir (días)	Recuperación medular (días)
Antraciclinas	A	+++	6-13	21-24
Alcaloides de la vinca	B (M)	+ ++	4-9	7-21
Mostaza nitrogenada	B (G0)	+++	7-14	28
Antifolatos	B (S)	+++	7-14	14-21
Antipirimidinas	B (S)	+++	7-14	22-24
Antipurinas	B (S)	++	7-14	14-21
Podofilotoxinas	B (S)	++	5-15	22-28
Alquilantes	A, B (G0)	++	10-21	18-40
Nitrosoureas	A	+++	26-60	35-85
Taxanos	B (M, G2)	++ +++	7-14	21
Inhibidores de la topoisomerasa I	B (S)	+++	8-11	21-22
Busulfán	B (G0)	+++	11-30	24-54
Carboplatino	A, B (G1)	+++	16	21-25
Cisplatino	A, B (G1)	++	14	21
Dacarbazina	A	+++	21-28	28-35
Hidroxiurea	B (S)	++	7	14-21
Mitramicina	A	+	5-10	10-18
Procarbazina	B (S)	++	25-36	35-50

Toxicidad cardiaca

Tipo de toxicidad cardiaca por agentes antitumorales

Agente	Toxicidad miocardio	Toxicidad pericardio	Alteraciones ECG
Antraciclinas	+	+	+
Mitoxantrone	+		+
Alcaloides de la vinca			+
Acido retinoico	+	+	
Busulfán	+		
Ciclofosfamida	+	+	
Cisplatino			+
Dactinomicina		+	
Etopósido			+
Fluorouracilo			+
Ifosfamida			+
Interleucina	+	+	+
Interferón	+	+	+
Mostaza nitrogenada			+
Mitomicina	+		
G-CSF; GM-CSF		+	
Taxanos			+
Vinorelbina			+
Inhibidores VEGFR y PDGFR			+

Toxicidad vascular

Fisiopatología de la toxicidad vascular por quimioterapia

Lesión endotelial

- **Citostáticos vesicantes:**
alcaloides de la vinca, antraciclinas, taxanos
- **Microangiopatía trombótica:**
bleomicina, mitomicina
- **Enfermedad venooclusiva hepática:**
Mitomicina, dacarbazina, ciclofosfamida

Alteraciones de la función plaquetaria

- **Aumento de la agregación plaquetaria:**
fluorouracilo
- **Aumento del factor de Willebrand:**
cisplatino
- **Alteración del factor de Willebrand:**
vincristina, L-asparaginasa, prednisona

Vasospasmo

- **Angina inestable:**
fluorouracilo
- **Accidente cerebrovascular:**
cisplatino

Descenso de la actividad fibrinolítica

- **Disminución de proteínas C y S:**
ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo.
- **Disminución de antitrombina III:**
L-asparaginasa

Extravasación

VESICANTES	IRRITANTES	NO AGRESIVOS
Daunorrubicina	Bleomicina	Asparaginasa
Doxorrubicina	Cisplatino	Citarabina
Epirubicina	Carboplatino	Cladibrina
Idarrubicina	Ciclofosfamida	Fludarabina
Mitomicina C	Dacarbacina	Gemcitabina
Paclitaxel	Docetaxel	Metotrexaro
Trabectedina	Etopósido	Ifosfamida
Vinblastina	Fluorouracilo	
Vincristina	Mitoxantrona	
Vinorelbina	Ifosfamida	
	Irinotecan	