

UNIVERSIDAD NACIONAL DE PIURA



**Facultad de Zootecnia
Escuela Profesional de Medicina
Veterinaria**



TESIS

**“COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DEL SULFATO DE
VINCRISTINA ADMINISTRADO POR LAS VÍAS SUBCUTÁNEA O
ENDOVENOSA EN EL TRATAMIENTO DEL TUMOR VENÉREO
TRANSMISIBLE CANINO”**

Presentada por:

Bach. María Jenniffer Castro Ruiz

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO VETERINARIO**

Línea de investigación: Bienestar Animal

**Sub línea: Tratamientos farmacológicos, quirúrgicos y
alternativos en animales**

Piura, Perú

2019

UNIVERSIDAD NACIONAL DE PIURA

Facultad de Zootecnia

Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

TESIS

**“COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DEL SULFATO DE
VINCRISTINA ADMINISTRADO POR LAS VÍAS SUBCUTÁNEA O
ENDOVENOSA EN EL TRATAMIENTO DEL TUMOR VENÉREO
TRANSMISIBLE CANINO”**

Línea de investigación: Bienestar Animal

**Sub línea: Tratamientos farmacológicos, quirúrgicos y
alternativos en animales**

Presentada por:



Bach. María Jenniffer Castro Ruiz
Tesista



Med. Vet. Juan S. Sánchez Acosta, Ms.
Asesor

Piura, Perú

2019



UNIVERSIDAD NACIONAL DE PIURA
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN
OFICINA CENTRAL DE INVESTIGACIÓN



FORMATO N°7

DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD DEL PROYECTO DE TESIS

Título de la Tesis:

Comparación de la eficacia del sulfato de vincristina administrado por las vías subcutánea o endovenosa en el tratamiento del tumor venéreo transmisible canino.

Castro Ruiz María Jenniffer, identificada con DNI N° 43769771, Facultad de zootecnia, escuela profesional de Medicina Veterinaria.

DECLARO BAJO JURAMENTO: que el proyecto de tesis que presento es original e inédito, no siendo copia parcial ni total de proyecto de tesis desarrollada, y/o realizada en el Perú o en el Extranjero, en caso contrario de resultar falsa la información que proporciono, me sujeto a los alcances de lo establecido en el Art. N° 411, del código Penal concordante con el Art. 32° de la Ley N° 27444, y Ley del Procedimiento Administrativo General y las Normas Legales de Protección a los Derechos de Autor.

En fe de lo cual firmo la presente.



Huella Digital



Piura, 12 de abril de 2019

Castro Ruiz María Jenniffer

DNI 43769771

UNIVERSIDAD NACIONAL DE PIURA

Facultad de Zootecnia

Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

TESIS

**“COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DEL SULFATO DE
VINCRISTINA ADMINISTRADO POR LAS VÍAS SUBCUTÁNEA O
ENDOVENOSA EN EL TRATAMIENTO DEL TUMOR VENÉREO
TRANSMISIBLE CANINO”**

Línea de investigación: Bienestar Animal

**Sub línea: Tratamientos farmacológicos, quirúrgicos y
alternativos en animales**

Revisada por:



**Med. Vet. Victor C. Carrasco Peña, Ms.
Presidente**



**Med. Vet. Joaquín Tantaleán Odar, Dr.
Secretario**



**Med. Vet. Rosario N. Elera Ojeda, Dra.
Vocal**



UNIVERSIDAD NACIONAL DE PIURA
FACULTAD DE ZOOTECNIA
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado que suscriben, se reunieron en acto académico para la sustentación de la tesis denominada: "COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DEL SULFATO DE VINCRISTINA ADMINISTRADO POR LAS VÍAS SUBCUTANEA O ENDOVENOSA EN EL TRATAMIENTO DEL TUMOR VENÉREO TRANSMISIBLE CANINO"; presentado por la bachiller **MARÍA JENNIFFER CASTRO RUIZ**, y cumplir con el requisito académico para la obtención del título profesional de Médico Veterinario.

Teniendo en consideración los méritos del referido trabajo de investigación, así como los conocimientos demostrados por el sustentante, los miembros de jurado la declaran:


- APROBADA -

Con un puntaje promedio de 77,33 y la calificación de MUY BUENO

En consecuencia, queda en condición de ser considerado **APTA** por el Consejo Universitario y recibir el título profesional de **Médico Veterinario**, de conformidad con lo estipulado en el Art. 175º del Estatuto General de la Universidad Nacional de Piura.

Castilla (Piura), 30 de abril de 2019



Med.Vet. VÍCTOR CARRASCO PEÑA, Ms.
Presidente

MED.VET. ROSARÍO N. ELERA OJEDA, Dra.
Vocal

MED.VET. JOAQUÍN M. TANTALEÁN ODAR, DR.
Secretario

DEDICATORIA

A Dios, por ser todo en mi vida, por ser la luz que guía cada paso y decisión que tomo.

A mi madrecita Florita, por ser mi amiga en todo momento, por saberme escuchar, por brindarme sus sabios consejos, por enseñarme con su ejemplo a ser una mujer valiente frente a cualquier circunstancia de la vida y por amarme tal como soy.

A mi papi Víctor, por ser mi guía, por cuidarme, por enseñarme lo bueno y malo de la vida, por su cariño y amor indudable.

A mis hermanos Jefferson y Jenfer, por ser los mejores, por engreírme y cuidarme, por saber que nuestras charlas terminarán con un fuerte abrazo y un te amo.

A mi sobrina, mi amachita Avrilita, por hacerme conocer el amor sincero e incondicional, por ser la niña de mis ojos, por darme esa motivación para no desvanecer y seguir luchando día a día.

A Daniella, por su paciencia, por su apoyo, por estar presente en cada momento importante de mi vida y por permitirme ser parte de su vida, muchas gracias por existir.

AGRADECIMIENTO

A mi asesor Juan Sánchez Acosta, por ayudarme en la elaboración del presente trabajo de investigación.

A los propietarios y mascotas que formaron parte importante en la ejecución de la presente investigación.

Al Centro Veterinario Allqovet, al Laboratorio Castro Readi y a la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria – UNP , por prestarme sus instalaciones para la ejecución del presente trabajo de investigación.

ÍNDICE GENERAL

Capítulo	Página
INTRODUCCIÓN	01
I. ASPECTOS DE LA PROBLEMÁTICA	02
1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA.....	02
1.2. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN.....	02
1.3. OBJETIVOS.....	03
1.4. DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	03
II. MARCO TEÓRICO	04
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	04
2.2. BASES TEÓRICAS.....	04
2.2.1. Tumor venéreo transmisible.....	04
2.2.2. Diagnóstico.....	06
2.2.3. Tratamiento.....	07
2.2.4. Sulfato de vincristina.....	08
2.3. GLOSARIO DE TÉRMINOS BÁSICOS.....	10
2.4. HIPÓTESIS.....	11
III. MARCO METODOLÓGICO	12
3.1. ENFOQUE Y DISEÑO.....	12
3.2. SUJETOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	12
3.3. MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS.....	12
3.3.1. Evaluación del paciente.....	12
3.3.2. Toma de muestra citológica.....	13
3.3.3. Tinción y lectura de la muestra citológica.....	13
3.3.4. Administración del tratamiento.....	13
3.3.5. Monitoreo post tratamiento.....	14
3.3.6. Eficacia.....	15
3.3.7. Costos.....	15

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	17
4.1. RESULTADOS	17
4.1.1. Eficacia del sulfato de vincristina según vía de administración.....	17
4.1.2. Regresión tumoral según tiempo de tratamiento con sulfato de vincristina.....	18
4.1.3. Reacción local en el área de administración del sulfato de vincristina...20	
4.1.4. El peso y las constantes fisiológicas durante los tratamientos semanales con sulfato de vincristina.....	23
4.1.5. Las constantes hematológicas durante los tratamientos semanales con sulfato de vincristina.....	25
4.1.6. De costos de administración de sulfato de vincristina, a través del tiempo, según vía de administración.....	28
4.2. DISCUSIONES.....	29
4.2.1. Eficacia del sulfato de vincristina según vía de administración.....	29
4.2.2. Regresión tumoral según tiempo de tratamiento con sulfato de vincristina.....	30
4.2.3. Reacción local en el área de administración del sulfato de vincristina...31	
4.2.4. El peso y las constantes fisiológicas durante los tratamientos semanales con sulfato de vincristina.....	32
4.2.5. Las constantes hematológicas durante los tratamientos semanales con sulfato de vincristina.....	32
4.2.6. De costos de administración de sulfato de vincristina, a través del tiempo, según vía de administración.....	32
CONCLUSIONES.....	33
RECOMENDACIONES.....	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
ANEXOS.....	38

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
3.1. Identificación de animales experimentales.....	12
3.2. Costos de medicamentos y materiales.....	16
4.1. Variación de la eficacia a través del tiempo.....	17
4.2. Variación de la regresión tumoral (cm ³) a través del tiempo, según vía de administración.....	18
4.3. Regresión tumoral (cm ³) semana a semana por cada paciente.....	19
4.4. Variación de la reacción local a través del tiempo, según vía de administración y número de pacientes.....	20
4.5. Variación de la reacción local a través del tiempo, según vía de administración y porcentaje de pacientes.....	21
4.6. Reacción local semana a semana por cada paciente.....	22
4.7. Variación de peso y constantes fisiológicas a través del tiempo.....	23
4.8. Variación de constantes hematológicas.....	26
4.9. Variación de costos a través del tiempo, según vías de administración.....	28

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico	Página
4.1. Eficacia del sulfato de vincristina.....	17
4.2. Regresión tumoral, en cm^3 , a través del tiempo, según vía de administración.....	18
4.3. Reacción local a través del tiempo, según número de pacientes.....	21
4.4. Variación de peso a través del tiempo.....	24
4.5. Variación de la temperatura a través del tiempo.....	24
4.6. Variación de la frecuencia cardíaca a través del tiempo.....	25
4.7. Variación de la frecuencia respiratoria a través del tiempo.....	25
4.8. Variación de leucocitos a través del tiempo.....	27
4.9. Variación de eritrocitos a través del tiempo.....	27
4.10. Variación de plaquetas a través del tiempo.....	28
4.11. Variación del costo a través del tiempo.....	29

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
2.1. Citología del tumor venéreo transmisible.....	06
2.2. Histopatología del tumor venéreo transmisible.....	07

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo	Página
1. Tamaño de la muestra.....	38
2. Ficha clínica.....	39
3. Ficha de remisión de la muestra.....	40
4. Procedimiento de tinción papanicolaou.....	41
5. Ficha de administración vía endovenosa.....	43
6. Ficha de administración vía subcutánea.....	48
7. Base de datos regresión tumoral.....	53
8. Base de datos reacción local.....	55
9. Base de datos peso y constantes fisiológicas.....	56
10. Base de datos constantes hematológicas.....	58
11. Base de datos de eficacia.....	60
12. Base de datos costos de tratamiento.....	61
13. Pruebas “t” de regresión tumoral según tiempo de tratamiento con sulfato de vincristina.....	62
14. Pruebas “t” de peso y constantes fisiológicas.....	64
15. Pruebas “t” de constantes hematológicas.....	68
16. Evidencias fotográficas vía endovenosa.....	71
17. Evidencias fotográficas vía subcutánea.....	73
18. Evidencias fotográficas reacciones locales en vía subcutánea.....	75

RESUMEN

El tumor venéreo transmisible (TVT), conocido también como tumor de Sticker, es una enfermedad que afecta a los caninos. Se transmite, generalmente, durante el coito, pudiendo ser de ubicación genital y extragenital. El presente trabajo de investigación se realizó en la ciudad de Piura (Perú); con el objetivo de comparar la eficacia de la administración del sulfato de vincristina, vía subcutánea versus vía endovenosa, en el tratamiento del tumor venéreo transmisible canino, además, determinar la regresión tumoral semanal en ambos tratamientos, establecer la reacción local del área de administración, comparar el peso, las constantes fisiológicas y hematológicas durante los tratamientos semanales y, por último, determinar los costos de la administración del sulfato de vincristina vía subcutánea versus la endovenosa. Para ello se trabajó con ocho caninos, entre hembras y machos, positivos a TVT, realizándoles la administración semanal de sulfato de vincristina a dosis de 0,025 mg/kg por vía subcutánea o endovenosa (cuatro caninos para cada vía), durante un tiempo máximo de 8 semanas, en los que se evaluó la eficacia, la regresión tumoral, la reacción local, el peso, las constantes fisiológicas y hematológicas, y los costos de cada vía por separado para su posterior comparación, obteniendo como resultados, que tanto la vía endovenosa como la vía subcutánea son igualmente eficaces, presentando una fuerte tendencia creciente a través del tiempo y logrando alcanzar una eficacia del 99,995% en ambas vías de administración; también, que la regresión tumoral presenta una fuerte tendencia decreciente a través del tiempo en ambas vías de administración, detallando que de los ocho pacientes con TVT, por la vía endovenosa tres pacientes alcanzaron la regresión tumoral total en 8 semanas y un paciente sobrepasó este límite, y por vía subcutánea un paciente en la semana 7 y otro en la semana 8 presentaron regresión tumoral completa quedando aún dos pacientes con presencia del tumor después de 8 semanas de tratamiento; que por vía endovenosa ningún paciente presentó signos de reacción local después de la administración de sulfato de vincristina, por el contrario, por vía subcutánea sí se presentó reacción local en el área de administración del medicamento mostrando una mayor presentación a partir de la semana 5 donde en los cuatro pacientes se observó dos o más signos de reacción local en el punto de administración; que el peso, las constantes fisiológicas y hematológicas no presentan variación a través del tiempo con la administración de sulfato de vincristina por las vías endovenosa y subcutánea, por lo tanto, no hay variación en el peso, temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, leucocitos, eritrocitos y plaquetas en ambas vías de administración; y que por la vía subcutánea sí se presentó un menor costo (soles) que la vía endovenosa, por lo tanto sí existe diferencia en los costos de administración de sulfato de vincristina por las vías endovenosa y subcutánea.

Palabras claves: eficacia, sulfato de vincristina, vía subcutánea, vía endovenosa, tumor venéreo transmisible canino.

COMPARISON OF THE EFFICACY SULFATE ADMINISTERED BY THE SUBCUTANEOUS VIA OR INTRAVENOUS VIA IN THE TREATMENT OF CANINE TRANSMISSIBLE VENEREAL TUMOR

ABSTRACT

Transmissible venereal tumor (TVT), also known as Sticker tumor, it's a disease that affects canines. It is transmitted, generally, during mating, being able to be of genital and extra-genital location. The present research work was carried out in the city of Piura (Peru); with the goal of comparing the efficacy in the administration of vincristine sulfate administered subcutaneously in contrast with intravenously, in the treatment of canine transmissible venereal tumor, in addition to, determine the weekly regression of the tumor in both treatments, establish the local reaction of the administration area, compare weight, physiological and hematological constants during the weekly treatments and, finally, to determine the costs of the administration of vincristine sulfate subcutaneously compared to intravenously. For which we worked with eight canines, between females and males, positive for TVT, performing the weekly administration of vincristine sulfate at doses of 0,025 mg/kg subcutaneously or intravenously (four canines for each one), for a maximum of 8 weeks, in which the tumor regression, the local reaction, the weight, the physiological and hematological constants, and the costs of each route were evaluated separately for their later comparison, obtaining as results, that both the intravenous and the subcutaneous routes are equally effective, presenting strong growing trend over time and achieving an efficiency of 99,995% in both routes; also, that the tumor regression shows a strong downward trend over time in both routes, detailing that out of the 8 patients with TVT, intravenously three patients reached total tumor regression in 8 weeks and one patient exceeded this limit, and subcutaneously one patient in week 7 and another in week 8 showed total tumor regression; two patients still remaining with presence of the tumor after 8 weeks of treatment; that subcutaneously no patient showed signs of local reaction after the administration of vincristine sulfate, on the contrary, subcutaneously there was a local reaction in the administration area of the drug, showing a greater presentation from week 5 where in the four patients two or more signs of local reaction were observed at the point of administration; that the weight, the physiological and hematological constants do not show any variation over time with the administration of vincristine sulfate by either the intravenous and subcutaneous routes; therefore, there is no variation in weight, temperature, heart rate, respiratory rate, leukocytes, erythrocytes and platelets in both administration routes; and that subcutaneously there was a lower cost (soles) than intravenously, therefore, there is a difference in the costs of administering vincristine sulfate intravenously and subcutaneously.

Key words: efficacy, vincristine sulfate, subcutaneous route, intravenous route, canine transmissible venereal tumor.

INTRODUCCIÓN

El tumor venéreo transmisible, conocido con las siglas TVT, día a día cobra mayor importancia en Medicina Veterinaria, por ser una enfermedad que afecta a los caninos transmitiéndose, generalmente, durante el coito. La sintomatología de esta enfermedad se confunde en la hembra canina, con largos periodos de celo o por afecciones urinarias como cistitis, uretritis y prostatitis en el macho, presentándose con descargas sanguinolentas, olor desagradable y masas visibles solitarias o con múltiples lesiones internas.

El TVT tiene distribución mundial, considerada una neoplasia muy común en zonas de climas tropicales y subtropicales, pero sobre todo se presenta en zonas donde haya un alto porcentaje de perros callejeros, siendo estos la mayor fuente de propagación de la enfermedad, pudiendo verse afectados también los perros con hogar.

Actualmente se viene trabajando con un protocolo quimioterapéutico efectivo, el sulfato de vincristina, por ser de fácil obtención y administración, lográndose la regresión del tumor con 6 u 8 tratamientos en la mayoría de los casos, siendo la vía endovenosa la más utilizada, presentándose en algunos pacientes efectos adversos que impiden la continuación y finalización de la quimioterapia, por lo que se busca alternativas de administración.

El presente trabajo de investigación busca realizar un análisis comparativo de la vía endovenosa con la vía subcutánea para el tratamiento del TVT, caracterizándose esta última, como una vía alterna por ser efectiva, sencilla, segura y práctica, siempre que la administración del medicamento se limite al área del tórax dorsolateral, obteniéndose el mismo efecto terapéutico de la vía endovenosa, tal como lo demuestran algunos autores.

CAPÍTULO I

ASPECTOS DE LA PROBLEMÁTICA

1.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA.

El TVT es una enfermedad que afecta a los caninos. Debido a su fácil desarrollo y su transmisión sexual, ésta ocupa el primer lugar de neoplasias en órganos genitales (Quiroga y Espinosa, 2016). Aunque el TVT posee una distribución mundial, es una neoplasia de alta frecuencia en zonas tropicales y subtropicales (De la Sota et al., 2004), debido a su patogenia, se aprecia una alta predisposición a la transmisión sobre todo en zonas de alta población de perros callejeros (Quiroga y Espinosa, 2016), como se presentaría en la ciudad de Piura.

El uso de protocolos quimioterapéuticos para el tratamiento del TVT puede producir falta de apetito, alopecia insignificante, vómito y diarrea principalmente. Se ha documentado la toxicidad hematológica, neurológica y dermatológica en perros tratados con sulfato de vincristina. Además, puede producir anemia, trombocitosis, leucopenia y linfopenia por mielosupresión transitoria, en comparación con otros citostáticos (Quiroga y Espinosa, 2016).

A partir de lo antes expuesto, se buscó, con la ejecución de este trabajo de investigación, realizar un análisis comparativo del uso del sulfato de vincristina vía subcutánea, frente a la vía endovenosa, para el tratamiento del TVT en perros, disminuyendo así los efectos adversos del fármaco, resolviendo las interrogantes ¿en el tratamiento del tumor venéreo transmisible canino, utilizando sulfato de vincristina, la vía subcutánea es mejor que la endovenosa?, ¿la regresión del tumor venéreo transmisible empleando el sulfato de vincristina vía subcutánea, es en menor tiempo que la endovenosa?, ¿el tratamiento del tumor venéreo transmisible con sulfato de vincristina vía subcutánea, presenta menos reacciones locales que la endovenosa?, ¿el peso, las constantes fisiológicas y hematológicas de los pacientes tratados con sulfato de vincristina vía subcutánea, sufren menor alteración que los tratados vía endovenosa? y ¿el empleo del sulfato de vincristina, para el tratamiento de tumor venéreo transmisible, por vía subcutánea es más barato que por la vía endovenosa?.

1.2 JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN.

El tumor venéreo transmisible (TVT) canino, también conocido como sarcoma infeccioso, granuloma venéreo, linfosarcoma transmisible, condiloma canino o tumor de Sticker, es un tumor retículo endotelial benigno que se transmite, generalmente, durante el coito.

Si bien, es una enfermedad cosmopolita, en nuestra ciudad su presentación es mayor por el clima tropical y alta tasa de perros callejeros que generan la rápida diseminación de esta patología, afectando también a los perros con hogar.

El tratamiento de elección es la quimioterapia, siendo el sulfato de vincristina el de mayor uso por los médicos veterinarios que se enfrentan al TVT, puesto que es de fácil obtención y administración, asegurando la remisión del tumor luego de 6 semanas de tratar al animal (Rodoski y Barbosa, 2004).

La vía de administración más utilizada viene siendo la endovenosa, suponiendo una dificultad en animales hipersensibles al fármaco, agresivos y geriátricos, y un costo superior para albergues y asociaciones protectoras.

La vía subcutánea, para el tratamiento del TVT, es considerada por los investigadores como: efectiva, sencilla y segura; es efectiva en cuanto al tiempo de regresión de la masa tumoral, es sencilla por la zona de aplicación para realizar el tratamiento, y finalmente, segura por no provocar necrosis en el área de administración (De La Torre al., 2002).

Esta terapia alternativa es recomendada en pacientes indóciles, cardiópatas, geriátricos, aquellos que "deben" ser atendidos a domicilio, pacientes con flebitis traumática, intolerancia al medicamento en aplicación endovenosa, cuando por el costo del material se hace imposible la realización del tratamiento, en condiciones de campo como sociedades protectoras de animales, criaderos, etc. (De La Torre et al., 2002).

Por otro lado, las reacciones adversas de la administración subcutánea son contradictorias, como refieren investigadores al respecto, lo que motiva investigar no sólo la eficacia del sulfato de vincristina en administración subcutánea, sino también su seguridad en el punto de administración. Así mismo, es necesario evaluar los costos que significan la administración subcutánea frente a la administración endovenosa.

1.3 OBJETIVOS.

1.3.1 OBJETIVO GENERAL.

Comparar la eficacia de la administración del sulfato de vincristina vía subcutánea versus vía endovenosa, en el tratamiento del tumor venéreo transmisible canino.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Determinar la regresión tumoral semanal del TVT en ambos tratamientos con sulfato de vincristina.
- Establecer la reacción local del área de administración del sulfato de vincristina vía subcutánea o endovenosa.
- Comparar el peso, las constantes fisiológicas y hematológicas durante los tratamientos semanales con sulfato de vincristina.
- Determinar los costos de la administración del sulfato de vincristina vía subcutánea versus la endovenosa.

1.4 DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

1.4.1 DELIMITACIÓN ESPACIAL.

La procedencia de los animales experimentales fue de Piura.

La evaluación del paciente, recolección de las muestras (sanguínea y citológica), preparación del paciente, administración del tratamiento y monitoreo post tratamiento, se realizó en el Centro Veterinario Allqovet, ubicado en Av. Jorge Chávez Mz. L1 Lote 16A, Castilla, Piura.

La tinción y lectura de las muestras citológicas se realizó en el Laboratorio Castro Readí, ubicado en el distrito de Castilla, provincia de Piura.

El análisis hematológico se realizó en el Laboratorio de Serología, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria, Facultad de Zootecnia, Universidad Nacional de Piura.

1.4.2 DELIMITACIÓN TEMPORAL.

El trabajo de investigación tuvo una duración de 6 meses, comprendidos de agosto del 2017 a enero del 2018.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.

De La Torre et al. (2002), trataron alrededor de cincuenta pacientes con diagnóstico de tumor venéreo transmisible usando sulfato de vincristina 1 mg, pero cambiando la vía de administración, por la nobleza, simpleza y practicidad que otorga la vía subcutánea, con resultados sorprendentes en cuanto a la eficacia en la remisión de los síntomas que acompañan a dicha enfermedad y lo práctico que resulta el tratamiento en lo que refiere al paciente, al dueño y al veterinario. Notaron que el tratamiento subcutáneo no es tan irritante ni necrosante como indica la bibliografía de rutina, siempre y cuando el sitio de aplicación de la droga se limite exclusivamente a la parrilla costal alta, en función de que el paciente no llegue con su boca a lamerse y/o morderse, logrando así los “mismos resultados” en cuanto a la disminución de la masa tumoral en tiempo y forma y “mejores resultados” en cuanto a la no ocurrencia de efectos adversos que muchas veces aparecen en la vía endovenosa.

Gómez (2006), trató a una perra de raza criolla de nombre “Zuky”, recogida de la calle, se utilizó la misma dosis que por vía endovenosa (0,025 mg/kg), solo que, en forma subcutánea, se aplicó 1 dosis semanal por 5 semanas, y se presentó inflamación y excoriación (posible auto trauma), se trató con antibióticos y el resultado es bastante bueno, se realizó al final cirugía reconstructiva de vulva.

Benavides et al. (2012), desarrollaron un estudio experimental en la ciudad de Pasto, Nariño, Colombia; con catorce caninos diagnosticados con TVT mediante citología exfoliativa; de los cuales, a siete se les aplicó sulfato de vincristina por vía endovenosa y a los otros siete por vía subcutánea (observando la reacción local causada por el antineoplásico en esta área). En el análisis de resultados no se encontraron diferencias entre los tiempos de involución tumoral completa en ambas vías de aplicación, por lo que concluyeron que la vía subcutánea es una buena alternativa para aquellos pacientes donde la administración endovenosa no sea posible como vía de tratamiento del tumor venéreo transmisible.

Cabrera y Rugel (2017), realizaron un trabajo experimental en el Cantón Montalvo, provincia de los Ríos, Ecuador; con trece perros de diferentes edades, razas y sexo, a los cuales se les confirmó mediante citología la presencia del tumor de Sticker. El objetivo fue comprobar la eficiencia de la aplicación de vincristina vía subcutánea como una alternativa para el tratamiento del TVT, llegando a la conclusión que la quimioterapia por esta vía es efectiva en el tratamiento del tumor de Sticker sin que repercuta desfavorablemente en la salud de los animales, dejando de lado el miedo a la necrosis del tejido subcutáneo.

Peña et al. (2017), desarrollaron un estudio retrospectivo mediante la revisión de siete casos en Camagüey, Cuba; en el cual tuvieron como objetivo demostrar el uso del sulfato de vincristina vía subcutánea, para el control del tumor venéreo transmisible canino (TVT) de ubicación genital y extragenital, concluyendo que la quimioterapia con sulfato de vincristina en dosis de 0,025 mg/kg por 3 a 5 semanas, fue efectiva en todos los casos, observándose remisión de los signos clínicos.

2.2 BASES TEÓRICAS.

2.2.1 TUMOR VENÉREO TRANSMISIBLE.

2.2.1.1 Sinonimia:

Esta neoplasia es también conocida como: tumor de Sticker, condiloma canino, linfosarcoma transmisible, histiocitoma contagioso, granuloma venéreo, tumor transmisible de células reticulares e histiocitoma (De La Cruz et al., 1998).

2.2.1.2 Etiología:

No se ha llegado a definir hasta el momento la célula de origen del TVT, aunque muchas veces se le ha descrito como un tumor de linfocitos, histiocitos o de células reticulares (De La Sota et al., 2004). No obstante, se presume que es una neoplasia de células redondas indiferenciada de origen histiocítico, ya que existen pruebas inmunohistoquímicas que soportan esta teoría (Mendoza, 2006). Las características citogenéticas de esta neoplasia indican que el TVT encontrado en diferentes localizaciones geográficas probablemente se desarrolló de un origen común y que continuamente fue transmitido por trasplante celular (Mendoza, 2006). Otras etiologías que contribuyen a su desarrollo pueden incluir a virus oncogénicos (papilomavirus, herpesvirus y particularmente, el retrovirus) (Hernández, 2008).

2.2.1.3 Transmisión:

La transmisión es un ejemplo típico de aloinjerto natural (Hernández, 2008). Por lo general, el TVT canino se transmite a través del coito, desde animales afectados a aquellos sanos; tanto la hembra como el macho están propensos a lesiones genitales durante el coito, por lo que son susceptibles al trasplante de células tumorales (Ferreira, 2003). En algunos casos, también se presentan las implantaciones extragenitales del TVT por mordedura, rascado, lamido u olfateo directo de la zona del tumor; ya sea de un animal enfermo a otro sano o por un autotrasplante a partir del tumor primario, y son los perros callejeros los que sirven como reservorios de esta enfermedad (Hernández, 2008). Se sugiere un modo de transmisión del TVT mediante inyecciones cutáneas, intravenosas o intraperitoneales con células viables (Mendoza, 2006).

2.2.1.4 Incubación:

El período de incubación puede ser de 2-6 meses, donde se podrá apreciar una pequeñísima masa celular, que con el tiempo irá creciendo, pudiendo llegar a superar los 10 cm. (Hernández, 2008). El tumor aparece 15 a 60 días después de la implantación (De La Sota et al., 2004). Luego de un período de incubación de aproximadamente 3 semanas pueden visualizarse sobre las regiones afectadas áreas rojizas, irregulares, cuyo tamaño varía desde algunos milímetros hasta varios centímetros de diámetro (Hernández, 2008). El TVT puede crecer lentamente o ser rápidamente invasivo. Se ha demostrado que el sistema inmunológico del huésped tiene un papel importante inhibiendo el crecimiento del tumor y las metástasis (De La Sota et al., 2004). En perros jóvenes o con inmunidad suprimida, puede haber tendencia a las metástasis. No obstante, en general, las metástasis ocurren en menos de 5-17% de los casos (Richardson, 1981). Éstas han sido descritas en tejido subcutáneo, piel, nódulos linfáticos, ojos, amígdalas, hígado, bazo, mucosa oral, hipófisis, peritoneo, cerebro y huesos largos. Las lesiones extragenitales pueden ocurrir solas o asociadas con la localización genital (De La Sota et al., 2004).

2.2.1.5 Signos clínicos:

Los caninos afectados de TVT tienen antecedentes comunes, suelen ser perros sexualmente activos, con posibilidades de salir libremente durante parte o todo el día (Hernández, 2008). Inicialmente se observan pequeños nódulos rosas o rojos, de 1-3 mm de diámetro siendo las lesiones superficialmente dermoepidérmicas o pedunculadas. Los nódulos múltiples se unen formando una gran red hemorrágica de aspecto parecido a una coliflor (Hernández, 2008). Estas masas pueden tener de 5 a 7 cm de diámetro, progresando a más profundidad en la mucosa, con lesiones subcutáneas multilobulares que pueden exceder los 10-15 cm. Los tumores sangran fácilmente, se agrandan, se ulceran y se contaminan, complicándose de esta forma el cuadro (De La Sota et al., 2004).

Los machos que concurren a consulta lo hacen porque el propietario nota una zona hinchada o prominente en la zona peniana, o porque presenta hemorragias o pérdidas sanguinolentas por el pene, en forma continua. En las hembras se suele consultar por una carnosidad que aparece en el orificio vulvar o también por la presencia de pérdidas vaginales hemorrágicas o sanguinolentas, las que habitualmente cuando la tumoración no es visible son confundidas con un estro normal, que dura más tiempo del habitual (Hernández, 2008). En los sitios extragenitales los signos van a depender de la localización, acompañado por la presencia de una neoformación. Por ejemplo, en el TVT localizado en la mucosa nasal se dan descargas nasales unilaterales o bilaterales con variable cantidad de sangre, estornudos y linfadenopatía; en casos avanzados hay dificultad respiratoria, fistulas oronasales y deformación facial. En la localización oral, el TVT se manifiesta con signos de dificultad al ingerir los alimentos y deformación maxilar (Mendoza, 2006).

2.2.2 DIAGNÓSTICO.

2.2.2.1 Examen físico:

Descarga vulvar o prepucial hemorrágica. En los machos las lesiones, usualmente, se localizan cranealmente en el pene, mucosa prepucial o glande. En las hembras el tumor tiene, macroscópicamente, un aspecto similar y puede localizarse en el vestíbulo y/o canal vaginal protuyendo a través de los labios vulvares causando una deformación de la región perineal (De La Sota et al., 2004).

2.2.2.2 Citología:

En el examen citológico, el TVT desprende muchas células en raspados, aspirados e improntas. (Figura 2.1.). Es usada como método diagnóstico de TVT, además de servir para monitorear el tratamiento (Mendoza, 2006). Dentro de las tinciones utilizadas en citología, se concluye que las tinciones de Papanicolaou, seguida de Diff Quick son las mejores para diferenciar células vaginales y tumorales (Carrasco y Fernández, 2015).

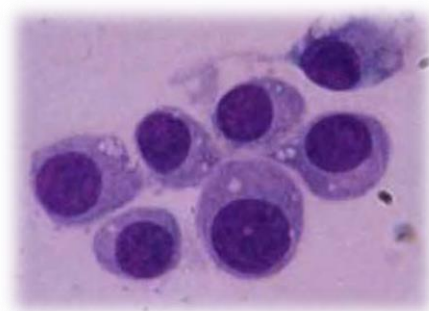


Figura 2.1. Citología del tumor venéreo transmisible.

Se muestran células redondas con una cantidad moderada de citoplasma basófilo claro y turbio con límites marcados y múltiples vacuolas; los núcleos son circulares con variación de tamaño, de cromatina gruesa y uno o dos nucleolos (100x)

Fuente: Frecuencia de tumor venéreo transmisible en caninos (Mendoza, 2006).

2.2.2.3 Histopatología:

Microscópicamente este tumor se caracteriza por masas o láminas compactas de células neoplásicas que con frecuencia se disponen difusamente en hileras o racimos sobre un delicado estroma de tejido fibroso vascularizado. Las células son uniformes excepto por las formas celulares atípicas y principalmente redondas, ovoides o poliédricas, pudiendo mostrar un intenso grado de necrosis. El citoplasma se presenta en moderada cantidad y levemente eosinofílico. El núcleo es grande, central, redondo e hiper cromático, con muchos granos de cromatina; a veces se puede observar uno o dos grandes nucleolos muy prominentes y abundantes figuras de mitosis (Figura 2.2.) (Mendoza, 2006).

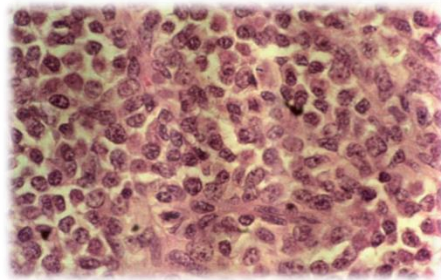


Figura 2.2. Histopatología del tumor venéreo transmisible.

Láminas compactas de células neoplásicas poliédricas, de núcleo grande, central e hiper cromático con uno o dos grandes nucleolos y figuras de mitosis abundantes; estas células están rodeadas por un delicado estroma pseudoacinar fibroso y vascularizado (40x)

Fuente: Frecuencia de tumor venéreo transmisible en caninos (Mendoza, 2006).

2.2.2.4 Inmunohistoquímica:

El TVT es positivo a vimentina, marcador que reconoce células de origen mesenquimal; también es positivo a lisozima y A-1 anti-tripsina (Mendoza, 2006).

2.2.3 TRATAMIENTO.

2.2.3.1 Cirugía:

En caso de TVT la cirugía es, a veces, muy aparatosa y con muchas hemorragias. En caso de metástasis invasiva, la cirugía ya no es recomendable (Hernández, 2008).

2.2.3.2 Radioterapia:

La dosis necesaria para el TVT es de 10 Gy. Con el tamaño del campo a irradiar (cm.) y la dosis total necesaria (Gy.) se puede calcular el tiempo total de tratamiento. La dosis es única, ya que con un tratamiento se alcanza una respuesta del 100% (Soberano, 2006).

2.2.3.3 Inmunoterapia:

Se utilizan interferones, citocinas e interleucinas (Maure, 2005).

2.2.3.4 Bioterapia:

Se utiliza el Bacilo Calmette-Guérin (BCG) durante 3 semanas, reportándose éxitos de forma esporádica (De la Sota et al., 2004).

2.2.3.5 Quimioterapia:

La vincristina se indica semanalmente en dosis de 0,5-0,7 mg/m² de área de superficie del cuerpo o 0,025 mg/kg. La involución de las lesiones es gradual, aunque particularmente significativa al comienzo del tratamiento. La remisión completa lleva 2 a 8 inyecciones (Calvet et al., 1982). Otros agentes quimioterápicos indicados para TVT son ciclofosfamida 5 mg/kg PO, por diez días como única droga o asociada con prednisona, 3 mg/kg por 5 días, vinblastina 0,15 mg/kg semanalmente, IV durante 4 a 6 semanas, metotrexato 0,1 mg/kg/interdiario o una combinación de las tres drogas (Richardson, 1981). Los casos resistentes pueden ser tratados con doxorubicina 30 mg/m² IV, durante 3 días consecutivos. Cuando la desaparición total del tumor no se ha logrado después del uso de quimioterápicos citados, puede ser usada la electro o criocauterización (De La Sota et al., 2004).

2.2.4 SULFATO DE VINCRISTINA.

Sulfato de vincristina es la sal de vincristina, un alcaloide obtenido de la flor de una planta, la vincapervinca (*Catharanthus roseus*, anteriormente *Vinca rosea Linn*) (Perulab, 2014).

2.2.4.1 Mecanismo de acción:

La inhibición del ensamblaje de los microtúbulos se produce debido a la unión a subunidades de tubulina. La vincristina detiene a las células en la fase G2/M del ciclo celular (Botana et al., 2002).

2.2.4.2 Farmacocinética:

La principal vía de administración de vincristina es la intravenosa. Las dosis utilizadas en medicina veterinaria oscilan entre 0,5-0,75 mg/m² de superficie corporal. La absorción en el tubo digestivo es imprevisible (Botana et al., 2002).

La distribución de vincristina no se ha determinado por completo. La distribución del fármaco después de la administración IV es rápida y amplia. Cuando se distribuye a los tejidos, la vincristina presenta una unión estrecha pero reversible. La cantidad de vincristina que atraviesa la barrera hematoencefálica es mínima y no se detecta el fármaco en el LCR. Se desconoce si aparece en la leche. La vincristina se distribuye rápidamente en la bilis. La concentración máxima en bilis se produce entre 2 y 4 horas después de la inyección intravenosa rápida. Después de la inyección intravenosa, las concentraciones séricas descienden de forma trifásica. La semivida terminal oscila entre 10,5 y 15,5 horas (Botana et al., 2002).

El metabolismo más amplio probablemente se produce en el hígado, aunque se desconoce el mecanismo exacto. Parte de la descomposición se produce *in vivo* (Botana et al., 2002).

La vía principal de eliminación son las heces, a través de la excreción biliar. Alrededor del 30% de la dosis se excreta en las heces a las 24 horas, el 70% también en las heces a las 72 horas, y el 10% en la orina a las 24 horas (Botana et al., 2002).

2.2.4.3 Toxicidad:

Debido a los efectos sobre las células en fase de división rápida, la vincristina puede causar mielosupresión. Sin embargo, este efecto es raro, excepto cuando se administra el fármaco en el límite de la dosis más alta. La inyección perivascular puede provocar irritación tisular y esfacelación. Debido a los efectos sobre la función de los microtúbulos, el fármaco puede resultar neurotóxico debido a la interrupción del transporte axonal. Los pacientes pueden experimentar parestesias, estreñimiento e íleo paralítico. Este efecto se manifiesta con mayor frecuencia en gatos, en forma de anorexia. En los seres humanos, y quizás en los perros, se puede observar neurotoxicidad acumulada (Botana et al., 2002).

2.2.4.4 Indicaciones:

La vincristina es uno de los fármacos anticancerosos utilizados con más frecuencia en medicina veterinaria. Se utiliza con mayor frecuencia en protocolos de combinación para el tratamiento de linfomas, leucemias y tumores de células cebadas en perro y gato. La combinación con doxorubicina y ciclofosfamida se utilizan para el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos en medicina veterinaria. Se ha comunicado que la vincristina es eficaz como fármaco único en el tratamiento de tumores fruto de transmisión venérea. Como la vincristina puede inducir trombocitosis y tiene cierta actividad inmunosupresora, se puede utilizar también en el tratamiento de trombocitopenia de origen inmunitario (Botana et al., 2002).

2.2.4.5 Contraindicaciones:

Se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas, leucopenia, infecciones o enfermedad neuromuscular previa. Las dosis de vincristina se deben reducir en pacientes con enfermedad hepática, pero no se han establecido directrices claras acerca de cuándo ni en qué medida hay que hacer esta reducción (Botana et al., 2002).

Puesto que la vincristina es un irritante cutáneo, se deben utilizar guantes y ropa protectora para preparar o administrar este medicamento. No se sabe mucho acerca de los efectos teratógenos de la vincristina sobre los fetos en desarrollo, pero se cree que el fármaco posee ciertas propiedades teratógenas y embriotóxicas. También puede provocar aspermia en los machos (Botana et al., 2002).

2.2.4.6 Tratamiento del TVT con sulfato de vincristina por vía endovenosa:

La vincristina una vez por semana como agente único es de eficacia extrema, escasa toxicidad extrema y financieramente aceptable para muchos propietarios. La remisión completa se alcanza en más del 90% de los perros tratados con vincristina y por lo usual se mantienen libres de enfermedad (Rodoski y Barbosa, 2004). La más frecuente complicación del tratamiento con vincristina son las lesiones de piel debido al extravasado de la droga durante la aplicación EV, produciéndose una necrosis de la zona con costras (De La Sota et al., 2004). La extravasación puede producir una necrosis tisular suficiente para causar la pérdida de una extremidad. El animal puede o no mostrar molestias durante la extravasación. Tras el incidente, existe dolor y tumefacción en el lugar de la extravasación seguido de una lesión que no cicatriza durante una a cuatro semanas. Los efectos colaterales recurrentes en la utilización del sulfato de vincristina incluyen alteración hematológicas, neurológicas, gastrointestinales, dermatológicas y otras. Siendo un fármaco vesicante, la vincristina aplicada en tejido perivascular causa necrosis local. Esta complicación debe ser prevenida administrándose el quimioterápico con seguridad a través de catéteres endovenosos (Nelson y Couto, 2005). Como un agente

citostático, la vincristina puede causar mielosupresión y efectos gastrointestinales, como leucopenia o vómitos en 5 – 7% de los casos. Se ha descrito también la paresia como un efecto colateral (Calvet et al., 1982).

2.2.4.7 Tratamiento del TVT con sulfato de vincristina por vía subcutánea:

No es tan irritante ni necrosante como indica la bibliografía de rutina siempre y cuando el sitio de aplicación de la droga se limite exclusivamente a la parrilla costal alta en función de que el paciente no llegue con su boca a lamerse y/o morderse, logrando así los “mismos resultados” en cuanto a la disminución de la masa tumoral en tiempo y forma y “mejores resultados” en cuanto a la no ocurrencia de efectos adversos que muchas veces aparecen en la vía endovenosa (Gómez, 2006).

Esta terapia alternativa es recomendada en: pacientes indóciles; en los que fuera inevitable hacer un tratamiento con vincristina y se corran ciertos riesgos con las sucesivas tranquilizaciones necesarias para hacer el tratamiento endovenoso; cardiópatas; pacientes geriátricos; pacientes que "deben" ser atendidos a domicilio; cuando, a causa de los costos en material descartable y otros, al dueño se le hace imposible tratar a su animal, reduciendo los costos al valor único de la droga en cuestión, donde los honorarios se aplicarían a criterio personal del médico terapeuta; en pacientes con conocida intolerancia al medicamento en administración endovenosa; en pacientes con flebitis traumática a causa de las sucesivas canalizaciones; en condiciones de campo como sociedades protectoras de animales, criaderos, etc. (Benavides et al., 2012).

2.3 GLOSARIO DE TÉRMINOS BÁSICOS.

Canino.

Nombre común de la subfamilia *Caninae*. todo lo relativo a los perros domésticos (*Canis lupus familiaris*), mamífero carnívoro de la familia de los cánidos.

Eficacia.

Capacidad de una intervención realizada por un experto y en circunstancias ideales para lograr el efecto beneficioso deseado. Capacidad de un fármaco para producir el efecto terapéutico deseado.

Endovenosa o intravenosa.

Dentro de una vena o venas.

Quimioterapia.

Tratamiento de las enfermedades por agentes químicos.

Regresión.

Retorno a un estado previo o más temprano. Desaparición de síntomas o de un proceso patológico.

Subcutánea.

Por debajo de la piel.

Tratamiento.

Asistencia o cuidados prestados a un paciente, o acto de combatir las enfermedades o los trastornos.

Tumor.

Tumefacción, uno de los principales signos de la inflamación; aumento mórbido de tamaño. Crecimiento nuevo de tejido con multiplicación incontrolada y progresiva de las células; neoplasia.

Tumor benigno.

El que carece de las propiedades de invasión y de metástasis. Suele estar rodeado por una cápsula fibrosa; sus células manifiestan además menor grado de anaplasia que las de los tumores malignos.

Tumor maligno.

El que tiene las propiedades de invasión y metástasis y manifiesta un grado mayor de anaplasia.

Tumor venéreo transmisible (TVT).

Tipo de cáncer que se desarrolla en los perros, generalmente, en el área genital.

Vincristina.

Fármaco de quimioterapia anticanceroso, antineoplásico o citotóxico.

2.4 HIPÓTESIS.**2.4.1 HIPÓTESIS GENERAL.**

En el tratamiento del tumor venéreo transmisible canino, con sulfato de vincristina, la vía subcutánea es mejor que la endovenosa.

2.4.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS.

- La regresión del tumor venéreo transmisible con sulfato de vincristina vía subcutánea, es en menor tiempo que la endovenosa.
- El tratamiento del tumor venéreo transmisible con sulfato de vincristina vía subcutánea, presenta menos reacciones locales que la endovenosa.
- El peso, las constantes fisiológicas y hematológicas de los pacientes tratados con sulfato de vincristina vía subcutánea, sufren menor alteración que los tratados vía endovenosa.
- El empleo del sulfato de vincristina, para el tratamiento de tumor venéreo transmisible, por vía subcutánea es más barato que por la vía endovenosa

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 ENFOQUE Y DISEÑO.

La investigación es de enfoque cuantitativo y diseño experimental.

3.2 SUJETOS DE LA INVESTIGACIÓN.

En el trabajo experimental se utilizaron cuatro caninos para cada grupo de tratamiento (tratamiento vía endovenosa y tratamiento vía subcutánea), cuyas características se describen en la tabla 3.1.

El número de canes se determinó mediante la fórmula registrada en el anexo 1.

Tabla 3.1. Identificación de animales experimentales.

Nombre	Edad (años)	Sexo	Peso (kg)	Raza	Ubicación de TVT	Vía de administración
Kira	3 años	Hembra	11,7	Poodle	Vagina	EV
Osa	2 años	Hembra	8,4	Poodle	Vulva y vagina	EV
Black	5 años	Macho	16,6	Mestizo	Pene	EV
Lucas	3 años	Macho	32,0	PSPP	Pene	EV
Negro	8 años	Macho	29,6	Mestizo	Pene	SC
Princesa	2 años	Hembra	7,2	Cruce shih tzu	Vulva y vagina	SC
Pio	7 años	Macho	14,1	Mestizo	Pene	SC
Mía	5 años	Hembra	21,7	Mestizo	Vulva y vagina	SC

EV: endovenosa; SC: subcutánea; kg: kilogramos; TVT: tumor venéreo transmisible; PSPP: Perro sin pelo del Perú

3.3 MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS.

3.3.1 EVALUACIÓN DEL PACIENTE.

Al llegar el paciente a consulta se le registró en la Ficha Clínica (ver anexo 2).

Inicialmente se le pesó (se obtiene por diferencia: peso de la tesista cargando al paciente menos el peso de la tesista sola), y tomó la temperatura rectal (con termómetro digital), a la vez que se le realizó la inspección, auscultación de pulmones y corazón (con estetoscopio) y palpación general y, mediante el diálogo con el dueño, se hizo la anamnesis (ver anexo 2).

Se identificó una masa anormal en órganos genitales externos y se expuso la masa tumoral mediante la manipulación del pene o de la vulva.

Se realizó punción en la vena cefálica para la obtención de muestra sanguínea para el hemograma completo, al inicio y de forma semanal, previo a cada tratamiento.

3.3.2 TOMA DE MUESTRA CITOLÓGICA.

Con autorización de los dueños se procedió a la recolección de la muestra citológica.

En el caso del macho, este fue puesto en decúbito lateral, al manipular el pene se expuso la masa tumoral.

En el caso de la hembra, este procedimiento se realizó con la perra en posición de estación (de pie).

Se midió el tumor con una regla milimetrada en 3 dimensiones: largo, ancho y alto (cm).

Se procedió a limpiar el tumor con gasa, eliminando todas las secreciones e impurezas.

Se realizó la toma de muestra mediante impronta, colocando directamente la lámina portaobjetos sobre el tumor. Además, se hizo citología exfoliativa utilizando hisopos estériles (Hernández, 2008).

Se procedió, inmediatamente, a fijar la muestra con alcohol al 96° (Zamorano y Sepúlveda, 2006).

Se rotuló la muestra, con plumón indeleble, con la siguiente información: nombre del paciente, fecha de obtención de la muestra, técnica de obtención de la muestra, localización de la masa tumoral.

Cada muestra citológica se remitió al laboratorio Castro Readí con su respectiva ficha de remisión de muestra (ver anexo 3).

3.3.3 TINCIÓN Y LECTURA DE LA MUESTRA CITOLÓGICA.

La tinción de Papanicolaou (Zamorano y Sepúlveda, 2006; anexo 4) y la lectura de la muestra citológica se realizaron en el laboratorio Castro Readí, obteniéndose los datos que sirvieron para la investigación.

3.3.4 ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO.

3.3.4.1 Administración vía endovenosa

Se pesó al paciente. Con el peso del paciente y la dosis de 0,025 mg/kg de sulfato de vincristina, se obtuvo el volumen a administrar del medicamento.

Se colocó un catéter endovenoso para la administración de suero fisiológico (NaCl al 0,9%) de 100 ml (Ministerio de Salud [MINSA], 2011).

El volumen de sulfato de vincristina correspondiente a cada paciente se diluyó con NaCl al 0,9%, esta dilución se realizó directamente del equipo de venoclisis en una jeringa de 1 ml y se administró lentamente. Finalmente se administró por vía endovenosa 100 ml de NaCl al 0,9% (MINSA, 2011).

El procedimiento se realizó cada 7 días, durante 8 semanas (Calvet et al., 1982).

Los procedimientos y resultados se anotaron en la ficha correspondiente (ver anexo 5).

3.3.4.2 Administración vía subcutánea

Como parte de la preparación del paciente se rasuró y desinfectó el área de administración, dividiendo el tórax dorsolateral en seis regiones.

Se pesó al paciente. Con el peso del paciente y la dosis de 0,025 mg/kg de sulfato de vincristina, se obtuvo el volumen a administrar del medicamento.

El volumen de sulfato de vincristina correspondiente a cada paciente se diluyó en 3 ml de NaCl (0,9%) para su administración subcutánea (De La Torre et al., 2002).

Se aplicó la droga en la región correspondiente; tratando de evitar lamidas y mordidas por el paciente (Hernández, 2008).

Se recomendó a los dueños colocarles polo de algodón y así disminuir autolesiones.

Los procedimientos y resultados se anotaron en la ficha correspondiente (ver anexo 6).

3.3.4.3 Procedimientos comunes a ambos tratamientos

En ambos casos, se administró amoxicilina trihidrato 150 mg/ml (Clamoxyl®) a dosis de 15 mg/kg, y nicotinamida 10 mg, pantenol 3 mg, vitamina B6 2 mg, ácido orótico 5 mg, vitamina B12 1000 µg, ácido fólico 0,5 mg (Hepatin®) a concentración de 2-3 ml/animal; la vía de administración que se utilizó fue la intramuscular profunda.

Cada semana, previo al tratamiento, se realizó evaluación de la respuesta al tratamiento a nivel tumoral, reacción en la zona de administración del fármaco, los cambios en el peso, fisiológicos y hematológicos que presentó el paciente, y los costos que implicó cada tratamiento.

3.3.5 MONITOREO POST TRATAMIENTO.

3.3.5.1 Regresión tumoral

Previo al tratamiento semanal, se evaluó la variación del tamaño del tumor con una regla milimetrada, mediante la toma de las medidas: largo, ancho y alto, colocando a los machos en posición decúbito lateral y a las hembras en posición de estación (pie), obteniendo con estos datos el volumen en cm³ (ver anexo 7).

3.3.5.2 Lesiones

Se anotó la presencia de las siguientes lesiones en el punto de administración (Hospital Reina Sofía, 2011):

- Vesicantes: ulceración local y/o necrosis tisular.
- Irritantes: irritación, tumefacción, escozor, dolor a la palpación, excoriaciones, eritema.
- No irritantes ni vesicantes (no agresivos): flebitis

La evaluación se realizó por medio de la anamnesis en base a la información brindada por el propietario, inspección y la palpación mediante el examen clínico (ver anexo 8).

3.3.5.3 Peso y constantes fisiológicas

Se evaluó el peso, la temperatura, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria, previo a cada tratamiento semanal (ver anexo 9), comparando entre tratamientos y a lo largo del tiempo.

- Peso: se monitoreó con la finalidad de evaluar si hay una disminución o aumento de éste causado por el tratamiento.

- Temperatura: se evaluó con termómetro digital vía rectal tomando como valores normales de 38,5°C a 39,5°C (grados centígrados) (Morgan, et al., 2004).
- Frecuencia cardiaca: mediante la auscultación con estetoscopio teniendo valores normales de 70 lpm a 160 lpm (latidos por minutos) (Morgan, et al., 2004).
- Frecuencia respiratoria: mediante la auscultación con estetoscopio siendo los valores referenciales de 16 rpm a 20 rpm (respiraciones por minuto) (Morgan, et al., 2004).

3.3.5.4 Constantes hematológicas:

Antes de cada tratamiento se recolectó una muestra sanguínea de cada paciente en un tubo con EDTA de capacidad de 3ml de sangre entera, ésta se procesó en el analizador hematológico automatizado URIT-3000Vet Plus del laboratorio de serología de la EPMV-FAZ-UNP, cuyos resultados fueron comparados entre tratamientos y a lo largo del tiempo (ver anexo 10).

Se consideran como valores referenciales:

- Recuento de leucocitos, donde su valor normal es de 6,0 – 17,0 x 10⁹/L (Morgan, et al., 2004).
- Recuento de eritrocitos, donde su valor normal es de 5,5 – 8,5 x 10¹²/L (Morgan, et al., 2004).
- Recuento de plaquetas, donde su valor normal es de 117 – 460 x 10⁹/L (Morgan, et al., 2004).

3.3.6 EFICACIA.

Se utilizó la siguiente fórmula de eficacia (Mejía, 1997):

$$\text{Eficacia} = \frac{\text{RA} \times 100}{\text{RE}}$$

$$\text{Eficacia} = \frac{\text{Ti} - \text{Ts}}{\text{Ti}} \times 100$$

Donde RA = Resultado alcanzado

RE = Resultado esperado

Ti= Media de tamaño inicial del tumor

Ts= Media de tamaño obtenido por semana de tratamiento

La fórmula se aplicó, cada semana, en ambos grupos, de forma separada. Obteniendo con estos datos la eficacia (ver anexo 11).

3.3.7 COSTOS.

Se compararon los costos relacionados a cada tratamiento (endovenoso versus subcutáneo), teniendo en cuenta el valor monetario de un sol (ver anexo 12).

El valor de los medicamentos y materiales utilizados en la ejecución del trabajo de investigación se detalla en la tabla 3.2.

Tabla 3.2. Costos de medicamentos y materiales.

Medicamentos y materiales	Valor monetario
Sulfato de vincristina 1ml	20,00 soles/ml
Clamoxyl ® 100ml	1,02 soles/ml
Hepatín ® 250ml	0,42 soles/ml
NaCl (0,9%) 100ml	0,035 soles/ml
Aguja hipodérmica 21Gx1½"	0,10 soles/unidad
Catéter endovenoso	1,00 sol/unidad
Crema Portil®	1,00 sol/unidad
Equipo venocclisis	1,00 sol/unidad
Guantes de látex	0,30 soles/par
Hemograma completo	5,00 soles/unidad
Hisopos estériles	0,20 soles/unidad
Hoja de afeitar	0,50 soles/unidad
Jeringa estéril 1ml	0,20 soles/unidad
Jeringa estéril 5ml	0,40 soles/unidad
Láminas portaobjetos	0,20 soles/unidad
Tinción papanicolaou	5,00 soles/unidad
Tubo con EDTA 3ml	0,50 soles/unidad
Otros (alcohol, algodón, clorhexidina, gasa, cinta Masking tape, yodo povidona)	0,70 soles

ml: mililitro

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 RESULTADOS.

4.1.1 EFICACIA DEL SULFATO DE VINCRISTINA SEGÚN VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

La eficacia se midió con la fórmula de Mejía (1997), aplicándose de manera separada a los grupos de tratamiento, tanto para la administración EV y la SC del sulfato de vincristina, tomando datos semanalmente durante 8 semanas, como se muestra en la tabla 4.1.

Tabla 4.1. Variación de la eficacia a través del tiempo.

Semana	Eficacia %	
	Media	
	EV	SC
0	0	0
1	18,792	11,384
2	65,963	61,431
3	85,808	90,189
4	95,495	97,933
5	98,968	99,570
6	99,757	99,917
7	99,987	99,986
8	99,995	99,995

EV: endovenosa; SC: subcutánea.

La tabla 4.1. indica una eficacia del 99,995% para el sulfato de vincristina administrado tanto vía endovenosa como vía subcutánea.

El comportamiento de la variación semanal de la administración del sulfato de vincristina por vía endovenosa y subcutánea se aprecia en el gráfico 4.1.

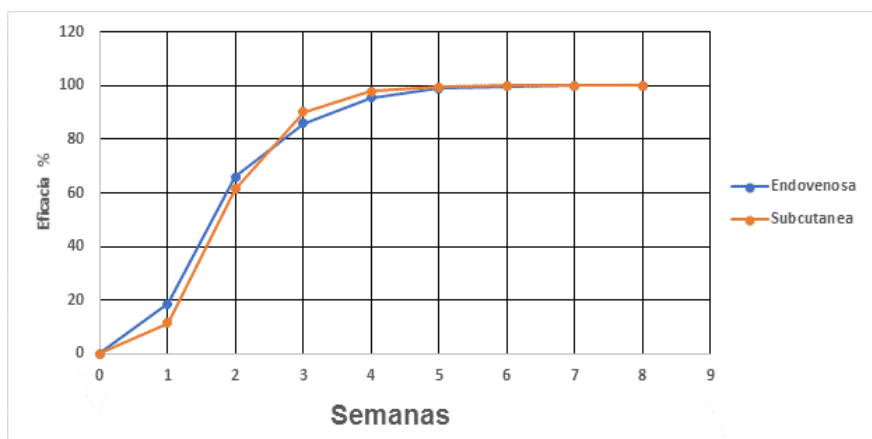


Gráfico 4.1. Eficacia del sulfato de vincristina.

4.1.2 REGRESIÓN TUMORAL SEGÚN TIEMPO DE TRATAMIENTO CON SULFATO DE VINCRISTINA.

La regresión tumoral a través del tiempo, en las vías de administración endovenosa y subcutánea del sulfato de vincristina, se detalla en la tabla 4.2.

Tabla 4.2. Variación de la regresión tumoral (cm³) a través del tiempo, según vía de administración.

Semana	Volumen (cm ³)	
	Media	
	EV	SC
0	21,874	16,585
1	17,764	14,697
2	7,445	6,397
3	3,105	1,627
4	0,986	0,343
5	0,226	0,071
6	0,053	0,014
7	0,003	0,002
8	0,001	0,001

EV: endovenoso; SC: subcutáneo; cm³: centímetro cúbico.

En la tabla 4.2. se observa que la regresión tumoral presenta una fuerte tendencia decreciente a través del tiempo en ambas vías de administración, como se observa en el gráfico 4.2.

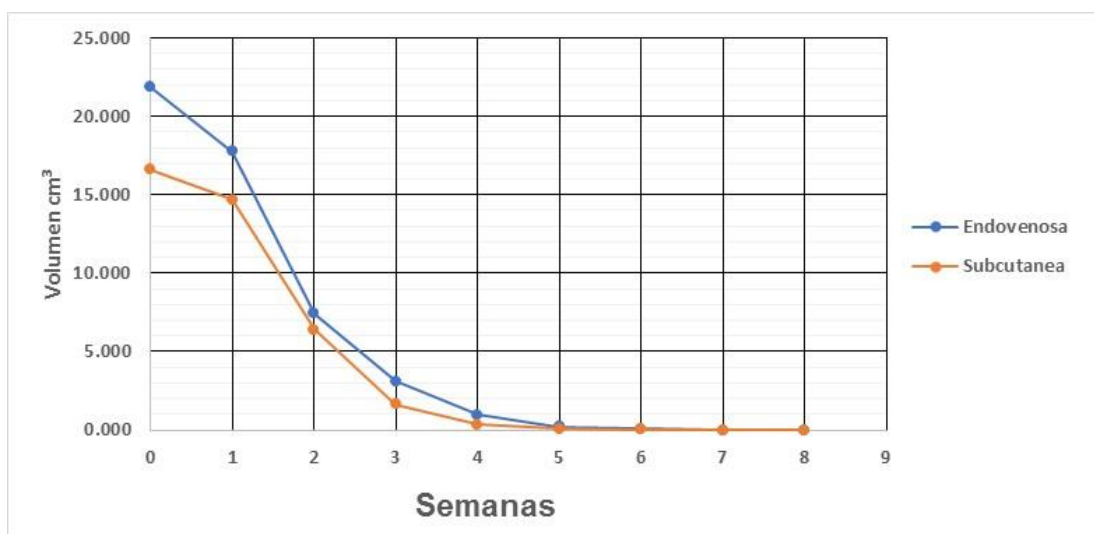


Gráfico 4.2. Regresión tumoral, en cm³, a través del tiempo, según vía de administración.

Tabla 4.3. Regresión tumoral (cm³) semana a semana por cada paciente.

Nombre del paciente	Vía	Tamaño de tumor (cm ³) /semana									Tiempo de tratamiento (Semana)
		Inicial	1	2	3	4	5	6	7	8	
Kira	EV	9,200	7,980	2,880	0,396	0,070	0,015	0,002	0,001	0,000	8
Osa	EV	35,100	29,400	14,256	6,548	2,268	0,612	0,198	0,008	0,001	>8
Black	EV	2,380	1,275	0,360	0,216	0,084	0,012	0,004	0,001	0,000	8
Lucas	EV	40,817	32,400	12,285	5,278	1,520	0,264	0,009	0,001	0,000	8
Negro	SC	9,765	8,820	5,130	1,365	0,273	0,064	0,006	0,001	0,000	8
Princesa	SC	24,882	21,700	10,488	2,992	0,540	0,144	0,036	0,004	0,001	>8
Pio	SC	1,650	0,864	0,025	0,072	0,018	0,002	0,001	0,000	0,000	7
Mía	SC	30,044	27,405	9,744	2,080	0,540	0,075	0,012	0,002	0,001	>8

EV: endovenosa; SC: subcutánea; cm³: centímetro cúbico

La regresión tumoral en cm³ semana a semana por cada paciente se muestra en la tabla 4.3., donde claramente se detalla que por vía endovenosa tres pacientes alcanzan la regresión total del tumor en 8 semanas y uno sobrepasa las 8 semanas; por otro lado, por la vía subcutánea, un paciente en la semana 7 y otro en la semana 8 presentaron regresión tumoral completa, continuando dos pacientes con presencia del tumor después de las 8 semanas.

4.1.3 REACCIÓN LOCAL EN EL ÁREA DE ADMINISTRACIÓN DEL SULFATO DE VINCRISTINA.

La reacción local en el área de administración del sulfato de vincristina administrado por vía endovenosa y subcutánea se estableció en función del número de pacientes que presentaron alguna lesión, observándose: irritación, tumefacción, escozor, dolor a la palpación, excoriaciones y eritema cuando se administró por vía subcutánea como se registra en la tabla 4.4.

Tabla 4.4. Variación de la reacción local a través del tiempo, según vía de administración y número de pacientes.

Tiempo (semana)	Número de pacientes	
	EV	SC
1	0	0
2	0	0
3	0	2
4	0	2
5	0	4
6	0	4
7	0	4
8	0	4

EV: endovenoso; SC: subcutáneo.

Las tablas 4.4. y 4.5. muestran que con la administración endovenosa de sulfato de vincristina no se presentaron pacientes con reacciones locales, por el contrario, por la vía subcutánea, se presentaron dos pacientes (50%) en la semana 3 y 4; mostrando una mayor presentación a partir de la semana 5, donde los cuatro pacientes (100%) presentaron alguna reacción local.

El número de pacientes que presentaron reacción local, semana a semana, después de la administración vía subcutánea de sulfato de vincristina también se aprecia en el gráfico 4.3.

Tabla 4.5. Variación de la reacción local a través del tiempo, según vía de administración y porcentaje de pacientes.

Tiempo (semana)	Porcentaje de pacientes con reacción local	
	EV	SC
1	0	0
2	0	0
3	0	50%
4	0	50%
5	0	100%
6	0	100%
7	0	100%
8	0	100%

EV: endovenoso; SC: subcutáneo.

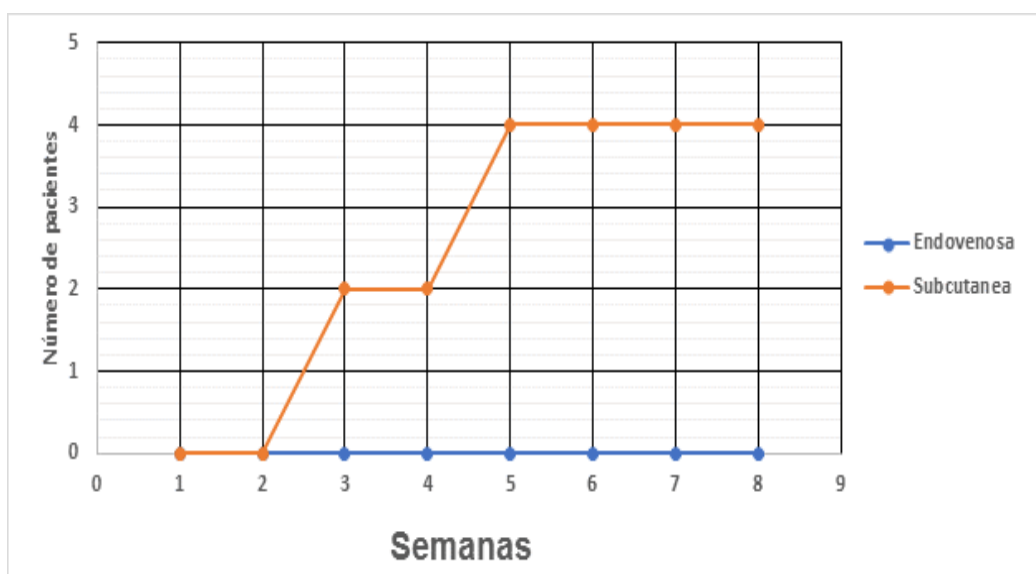


Gráfico 4.3. Reacción local a través del tiempo, según número de pacientes.

La tabla 4.6. detalla que con la administración endovenosa de sulfato de vincristina no se presentaron reacciones locales, lo opuesto sucede con la vía subcutánea donde se presentaron dos pacientes en la semana 3 y 4 con tumefacción y dolor a la palpación; observándose una mayor presentación a partir de la semana 5, donde los cuatro pacientes presentaron dos o más de los siguientes signos: irritación, tumefacción, escozor, dolor a la palpación, excoriación y eritema.

Tabla 4.6. Reacción local semana a semana por cada paciente.

Paciente	Vía	Semana					
		3	4	5	6	7	8
Negro	SC	T, D	T, D	T, D	T, D	T, D	T, D
Princesa	SC	-	-	I, T, Es, D, Ex, Er	I, T, Es, D, Ex, Er	I, T, Es, D, Ex, Er	I, T, Es, D, Ex, Er
Pio	SC	T, D	T, D	T, D	T, D	T, D	T, D
Mía	SC	-	-	I, T, Es, D, Ex, Er	I, T, Es, D, Ex, Er	I, T, Es, D, Ex, Er	I, T, Es, D, Ex, Er

SC: subcutáneo; I: irritación; T: tumefacción; Es: escozor; D: dolor a la palpación; Ex: excoriación, Er: eritema.

4.1.4 EL PESO Y LAS CONSTANTES FISIOLÓGICAS DURANTE LOS TRATAMIENTOS SEMANALES CON SULFATO DE VINCRIPTINA.

Referente al peso y las constantes fisiológicas se encontró que no existe diferencia significativa ($p > 0.05$) después de la administración de sulfato de vincristina por las vías endovenosa y subcutánea en el tratamiento del tumor venéreo transmisible canino, como se muestra en la tabla 4.7.

Tabla 4.7. Variación de peso y constantes fisiológicas a través del tiempo.

Semana	Vía	Peso	Temperatura	Frec. Card.	Frec. Resp.
		(Kg)	(°C)	(lpm)	(rpm)
		Media	Media	Media	Media
0	Endovenosa	17,2	38,7	92,5	19,3
	Subcutánea	18,2	38,6	93,5	20,5
1	Endovenosa	17,2	38,9	93,3	19,5
	Subcutánea	18,2	38,7	93,5	19,8
2	Endovenosa	17,3	38,8	91,3	19,5
	Subcutánea	19,0	38,7	94,5	19,3
3	Endovenosa	17,0	38,8	92,5	19,3
	Subcutánea	19,4	38,5	94,0	19,3
4	Endovenosa	16,5	38,8	92,3	19,5
	Subcutánea	19,6	38,7	93,7	19,8
5	Endovenosa	16,7	38,7	92,3	19,3
	Subcutánea	20,3	38,8	94,0	19,8
6	Endovenosa	17,2	38,7	92,3	19,3
	Subcutánea	20,0	38,9	93,8	20,0
7	Endovenosa	17,4	38,7	92,0	20,0
	Subcutánea	20,8	38,8	94,0	20,3
8	Endovenosa	10,0	38,8	93,0	20,0
	Subcutánea	15,8	38,9	92,5	19,5

Se observa que el peso y las constantes fisiológicas: temperatura, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria; no presentan variación a través del tiempo. Por tanto, el peso y las constantes fisiológicas no sufren variación con la administración de sulfato de vincristina por las vías endovenosa y subcutánea en el tratamiento del tumor venéreo transmisible canino, como se detalla en los gráficos 4.4; 4.5; 4.6 y 4.7.

La variación apreciada en el peso de la semana 8 se debe a que solo se realiza el tratamiento a un paciente por la vía endovenosa (siendo éste, el que presenta menor peso dentro del grupo endovenoso) y a dos por la vía subcutánea (presentando uno, el menor peso dentro del grupo subcutáneo), el resto de los pacientes ya habían logrado la regresión total del TVT.

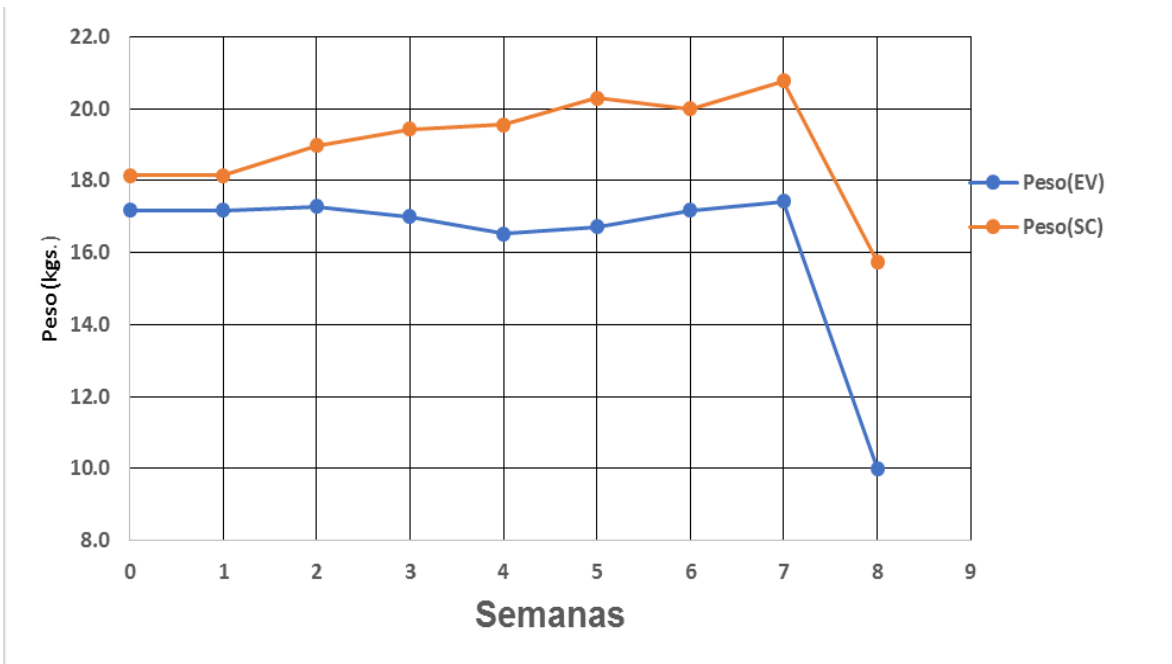


Gráfico 4.4. Variación de peso a través del tiempo.

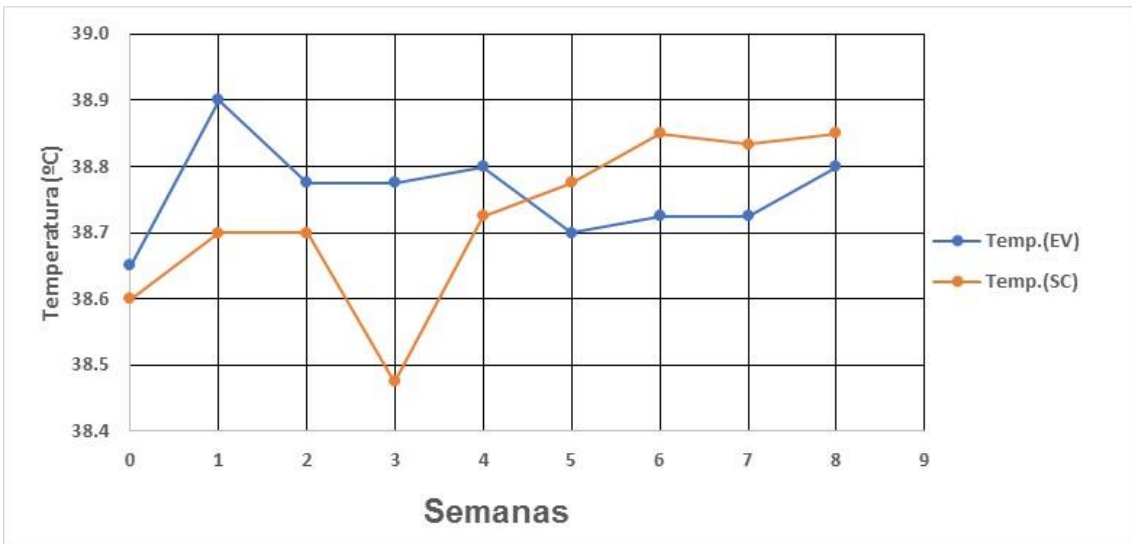


Gráfico 4.5. Variación de la temperatura a través del tiempo.

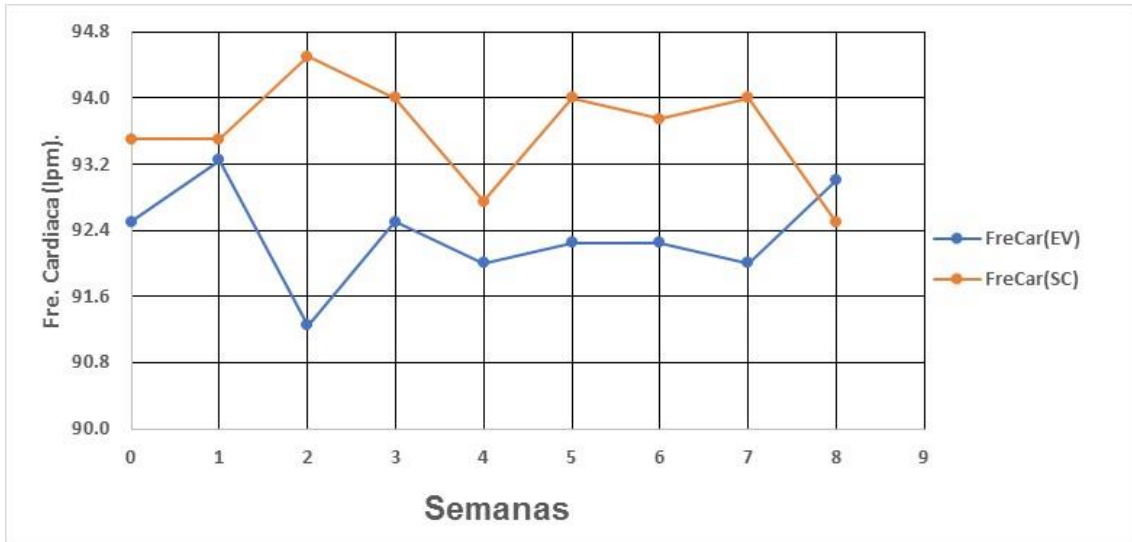


Gráfico 4.6. Variación de la frecuencia cardiaca a través del tiempo.

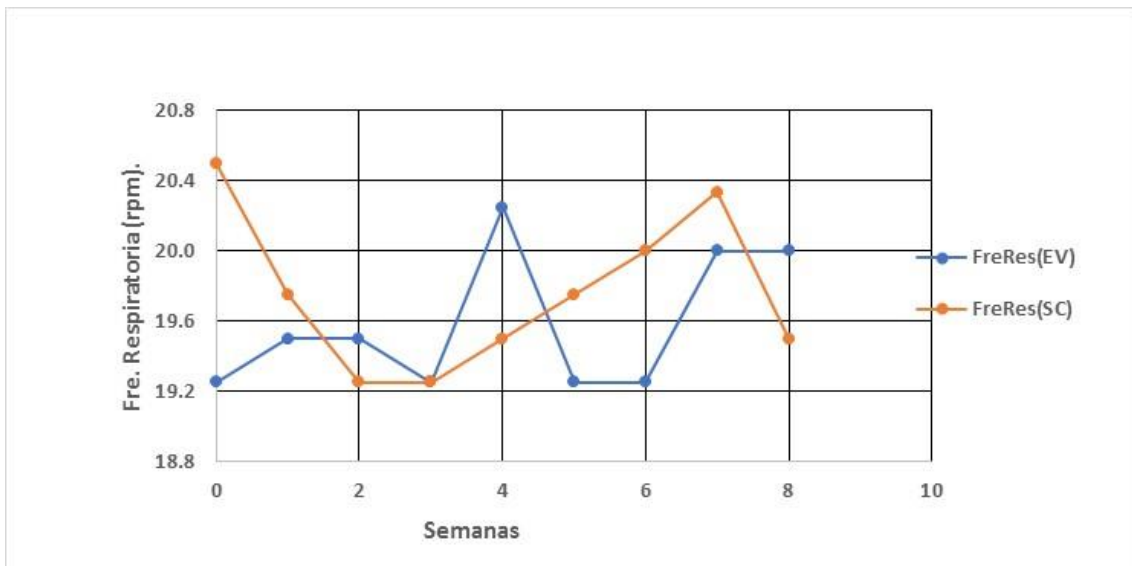


Gráfico 4.7. Variación de la frecuencia respiratoria a través del tiempo.

4.1.5 LAS CONSTANTES HEMATOLÓGICAS DURANTE LOS TRATAMIENTOS SEMANALES CON SULFATO DE VINCISTINA.

Se encontró que no existe diferencia significativa ($p > 0.05$) de las constantes hematológicas después de la administración de sulfato de vincristina por las vías endovenosa y subcutánea en el tratamiento del tumor venéreo transmisible canino. Como se demuestra detalladamente en la tabla 4.8.

Tabla 4.8. Variación de constantes hematológicas.

Semana	Vía	Leucocitos	Eritrocitos	Plaquetas
		(x10 ⁹ /L)	(x10 ¹² /L)	(x10 ⁹ /L)
		Media	Media	Media
0	EV	10,525	6,285	188,500
	SC	10,430	6,425	177,250
1	EV	10,800	6,510	205,500
	SC	9,780	6,100	187,000
2	EV	10,375	6,283	180,500
	SC	9,948	6,248	197,000
3	EV	9,403	6,470	202,000
	SC	10,078	6,810	196,500
4	EV	9,755	6,388	183,500
	SC	10,508	6,438	194,750
5	EV	10,548	6,760	201,250
	SC	9,723	6,925	193,500
6	EV	9,820	6,835	210,750
	SC	8,117	7,063	211,333
7	EV	10,900	6,090	198,000
	SC	8,545	6,805	201,500

Fuente: URIT-3000Vet Plus Hematology analyzer report, 2017.

Se observa que las constantes hematológicas: leucocitos, eritrocitos y plaquetas; no presentan variación a través del tiempo, observándose en algunas semanas un leve aumento o disminución de las constantes; esto se da por que a medida que se presenta regresión de la masa tumoral hay disminución del proceso infeccioso provocado por el TVT, sin embargo, los resultados siguen manteniéndose durante todas las semanas dentro de los valores normales establecidos por el analizador hematológico URIT-3000Vet Plus, tanto por vía endovenosa como por vía subcutánea. Por tanto, las constantes hematológicas no sufren variación con la administración de sulfato de vincristina por las vías endovenosa y subcutánea en el tratamiento del tumor venéreo transmisible canino, así se confirma en los gráficos 4.8; 4.9 y 4.10 del tiempo:

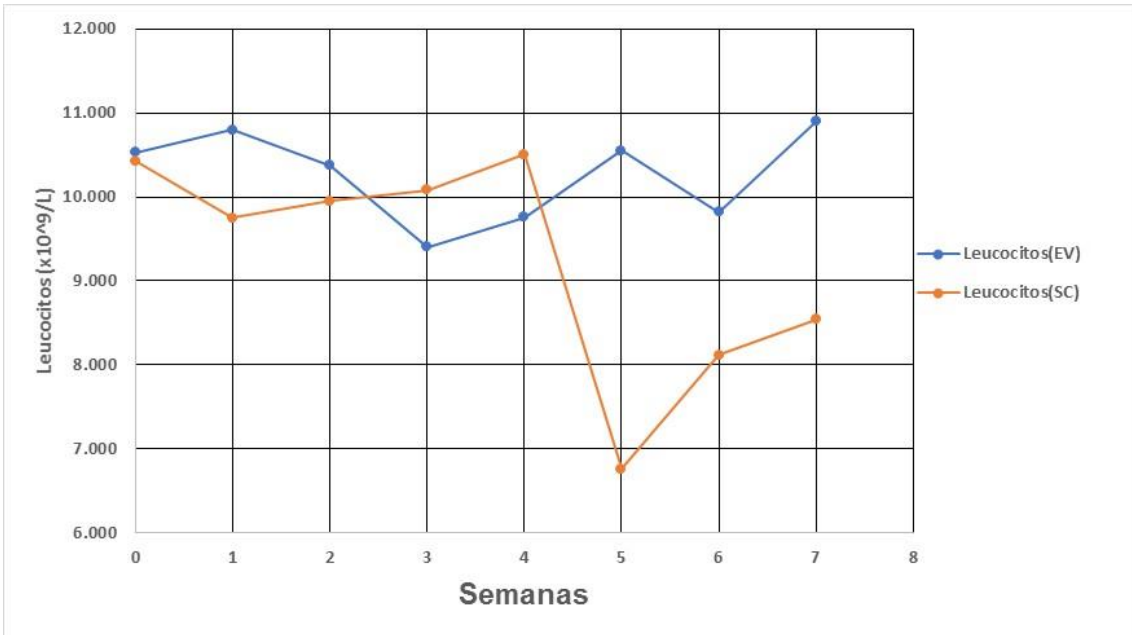


Gráfico 4.8. Variación de leucocitos a través del tiempo.

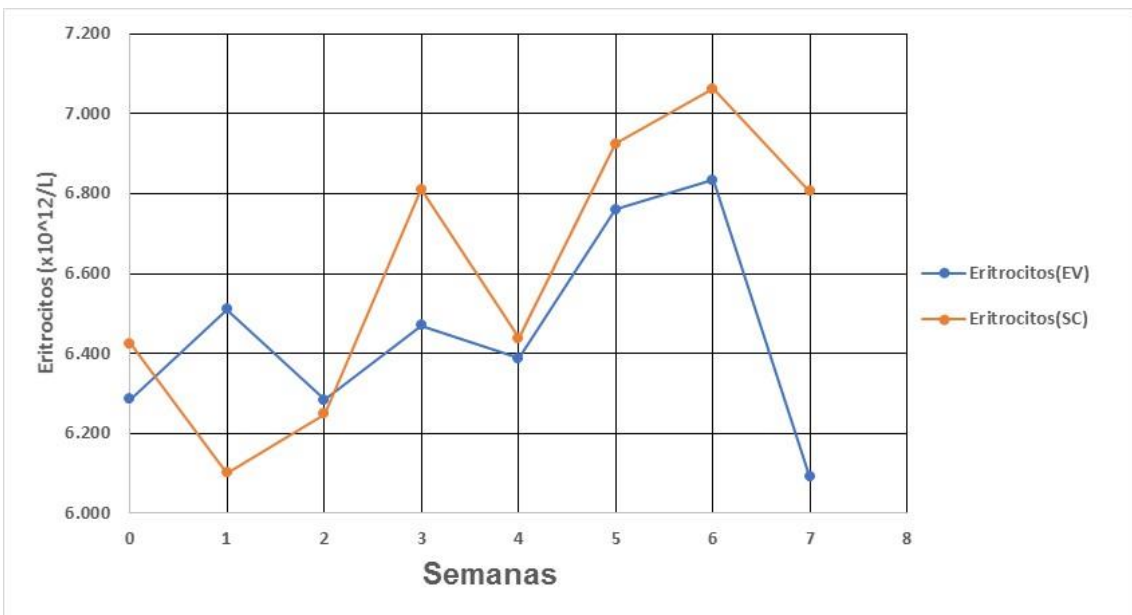


Gráfico 4.9. Variación de eritrocitos a través del tiempo.

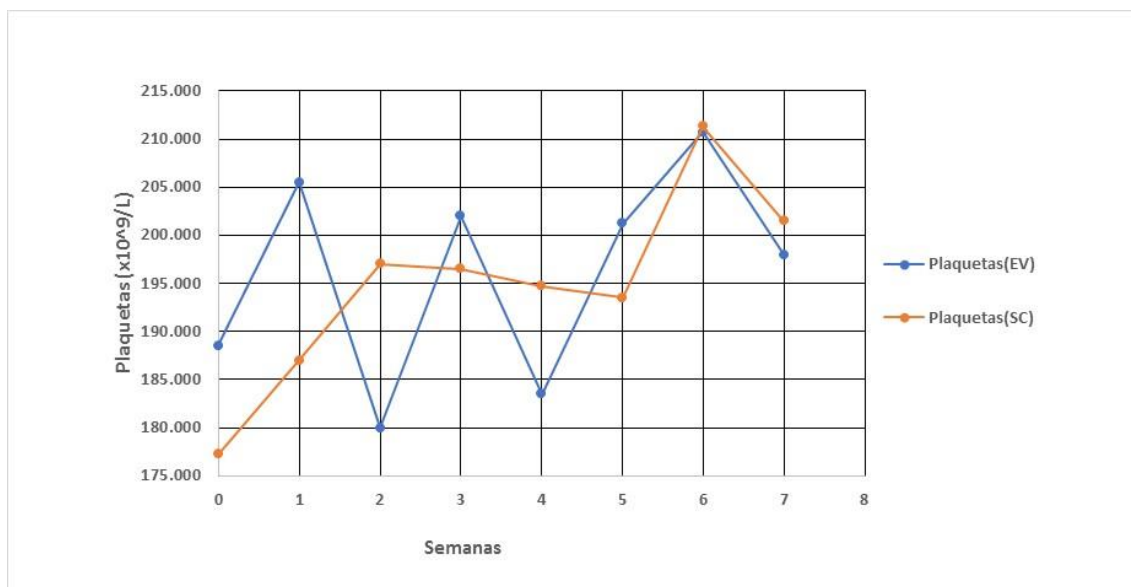


Gráfico 4.10. Variación de plaquetas a través del tiempo.

4.1.6 DE COSTOS DE ADMINISTRACIÓN DE SULFATO DE VINCRISTINA, A TRAVÉS DEL TIEMPO, SEGÚN VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

Según la Tabla 4.9. se encontró que sí existe diferencia en los costos de la administración de sulfato de vincristina por las vías endovenosa y subcutánea, detallando que la vía subcutánea presenta un menor costo (soles) que la vía endovenosa, a lo largo del tiempo.

Tabla 4.9. Variación de costos a través del tiempo, según vías de administración.

Semanas	Costos (Soles)	
	EV	SC
1	29,5	26,2
2	24,2	19,9
3	24,0	20,2
4	23,7	20,3
5	23,9	20,8
6	24,2	20,5
7	24,3	21,0
8	19,6	17,9
Total	193,4	166,8

Se encontró que los costos presentan una leve variación a través del tiempo, lo que se hace evidente en el gráfico 4.11.

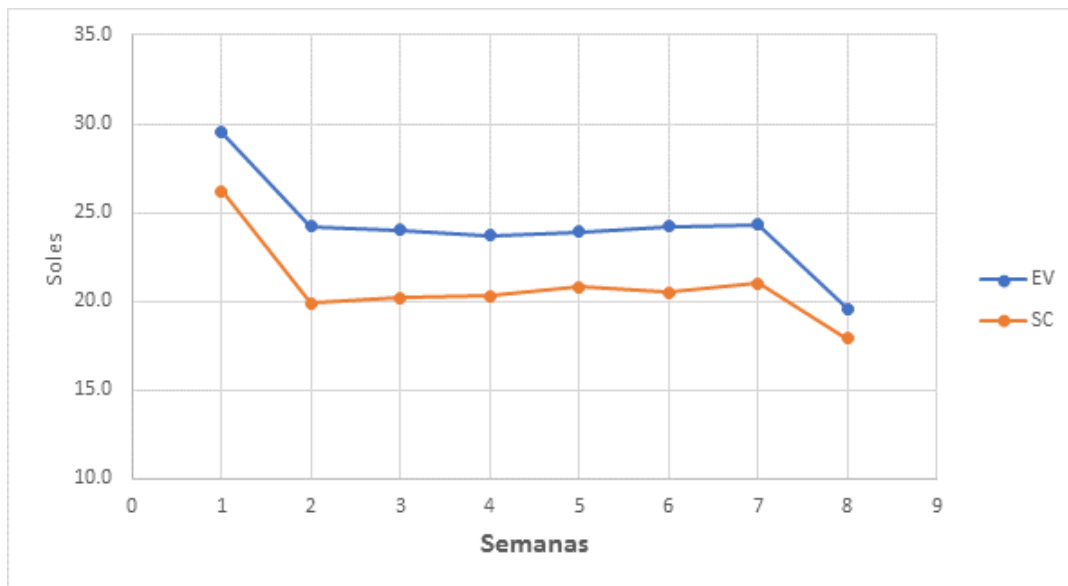


Gráfico 4.11. Variación del costo a través del tiempo.

4.2 DISCUSIONES.

4.2.1 EFICACIA DEL SULFATO DE VINCRIPTINA SEGÚN VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

En la tabla 4.1. se evidencia que el presente estudio de investigación coincide con lo descrito por Peña et al. (2017), quienes comentan que la quimioterapia con sulfato de vincristina por vía subcutánea es efectiva en el tratamiento y remisión del tumor venéreo transmisible canino.

Asimismo, Cabrera y Rugel (2017), indican que los resultados obtenidos fueron que en el 100% de los casos, lo que corresponde a trece pacientes, hubo remisión total del tumor después de haber completado el protocolo terapéutico, comprobando así la eficacia del uso de vincristina por vía subcutánea, después de 1 tratamiento/semanal/5 semanas, a dosis de 0,016 mg/kg, sin repercutir en la salud del animal.

Por otro lado, Gómez (2006) indica que después de 5 tratamientos con sulfato de vincristina por vía subcutánea a dosis de 0,025 mg/kg, el tamaño de la vulva es casi normal, con ausencia total del tumor venéreo transmisible.

Igualmente el presente trabajo de investigación, concuerda con Calero et al. (2006), quienes describen que el tratamiento con vincristina por vía endovenosa en la dosis y frecuencia señalada tiene una gran efectividad en la terapia del tumor de Sticker, lográndose la remisión total del tumor con 3 ó 4 tratamientos sin que repercuta desfavorablemente sobre los parámetros hematológicos y salud del animal, comentando que en ninguno de los casos en que se utilizó la quimioterapia vía endovenosa se presentó recidiva.

Lo antes mencionado se refuerza con el estudio de De la Cruz et al. (2015), quienes dicen que los datos sugieren que tanto las presentaciones comerciales genéricas y de patente son apropiadas para el tratamiento del TVT por vía endovenosa, ya que ambos tipos de medicamentos lograron una remisión total de los tumores en un máximo de 5 dosis.

Además, Ojeda et al. (2016), mencionan que la terapia con sulfato de vincristina por vía endovenosa fue efectiva por producir la regresión de todos los tumores en 6 sesiones, sin mostrar recurrencia.

Por último, Benavides et al. (2012), concuerdan diciendo que no existe diferencias estadísticamente significativas en la eficiencia del tratamiento del TVT entre endovenoso y subcutáneo con sulfato de vincristina.

4.2.2 REGRESIÓN TUMORAL SEGÚN TIEMPO DE TRATAMIENTO CON SULFATO DE VINCRISTINA.

En la tabla 4.2. se demuestra que en la segunda semana de administración del tratamiento se obtiene una regresión por vía endovenosa del 65,96% (7,445 cm³) y por vía subcutánea del 61,43% (6,397 cm³), lo cual no coincide con lo expuesto por Ramírez et al. (2011), quienes dicen que 2 semanas después de la primera aplicación de sulfato de vincristina, a razón de 0,025 mg/kg, una vez por semana, utilizando la vía endovenosa, se observó regresión de aproximadamente el 50% de la masa tumoral; esta diferencia se da porque el tamaño inicial varía en ambos trabajos de investigación.

Por otro lado, Alvarado y Sánchez (2013), solo mencionan que a las 2 semanas después de la primera aplicación se observó regresión de la masa tumoral, siendo la terapia utilizada el sulfato de vincristina a 0,025 mg/kg cada 7 días, por vía intravenosa, mediante 8 aplicaciones, consiguiendo con esto la regresión total del tumor. Asimismo, Martínez et al. (2002), indican que se logró una regresión total mediante 3 aplicaciones de sulfato de vincristina a razón de 0,025 mg/kg, una vez por semana, mediante vía endovenosa, así también lo hicieron Ramírez et al (2011), pero con 5 dosis, una por semana. Lo que difiere de este trabajo de investigación donde tres pacientes llegaron a la semana 8 con presencia del tumor en ambas vías (0,001 cm³), utilizando la misma dosis y frecuencia.

En la tabla 4.3. se muestra que en el presente trabajo de investigación con un total de ocho pacientes, solo un paciente (12,5%) con 6 sesiones y cuatro pacientes (50%) con 7 sesiones, presentaron regresión total del tumor, lo cual no concuerda con lo descrito por Calero et al. (2006), que indican que la terapia utilizada con sulfato de vincristina a razón de 0,025 mg/kg de peso corporal endovenoso lentamente con una frecuencia semanal en un total de nueve animales, se observó que el 66,7% (seis animales) se recuperó totalmente con 3 tratamientos mientras que el 33% (tres animales) necesitaron 4 tratamientos, a lo que atribuimos que los pacientes del presente trabajo de investigación presentaban un mayor tamaño del tumor y con ello un mayor número de sesiones de quimioterapia para la regresión total de la neoplasia.

En el trabajo de Benavides et al. (2012), exponen que la respuesta de los pacientes al tratamiento con sulfato de vincristina por vía endovenosa y subcutánea se evidenció con la involución gradual en la superficie de la masa tumoral semana a semana, por vía endovenosa un paciente presentó involución a los 32 días, otro a los 40 días y cinco sobrepasaron los 48 días; por otro lado, en la vía subcutánea, un paciente presentó involución al día 24, otro al día 32, mientras que dos pacientes al día 48, por último tres pacientes por encima de los 48 días; dicho trabajo coincide con la presente investigación, cuyos resultados nos indican que por vía endovenosa tres pacientes presentaron regresión total del tumor en la semana 8, quedando un paciente aún con estructura tumoral luego de este periodo de tiempo; por otro lado, en la vía subcutánea, un paciente en la semana 7 y otro en la semana 8 presentaron regresión tumoral total, continuando dos pacientes con masa tumoral después de concluido el tratamiento, con esto se llega a determinar que ambos trabajos concuerdan en que algunos pacientes presentan regresión tumoral completa antes de las 8 semanas y otros sobrepasan este límite.

Por último, Crossley y Ramírez (2017), describen que no hubo regresión completa del TVT después de 8 sesiones de quimioterapia con vincristina por vía endovenosa, por lo

que se realizó un cambio de protocolo, empleándose una dosis única de doxorubicina (30 mg/m²/IV), teniendo en cuenta que este TVT era de presentación atípica (localizado en ojo); lo cual no sucedió en el presente trabajo de investigación ya que en ambos grupos el tamaño en la semana 8 era de 0,001 cm³ (un paciente EV y dos pacientes SC), siendo innecesario el uso de otro medicamento.

4.2.3 REACCIÓN LOCAL EN EL ÁREA DE ADMINISTRACIÓN DEL SULFATO DE VINCRISTINA.

En la tabla 4.4. se demuestra que en las semanas 3 y 4, dos pacientes reaccionaron a la administración de sulfato de vincristina por vía subcutánea mostrando signos de tumefacción y dolor a la palpación en el sitio de administración, observándose una mayor presentación partir de la semana 5, donde todos los pacientes por vía subcutánea presentan alguna reacción local como: irritación, tumefacción, escozor, dolor a la palpación, excoriación y eritema, dichos resultados concuerdan con el trabajo realizado por Gómez (2006) donde menciona que después del tercer tratamiento subcutáneo con vincristina a dosis de 0,025 mg/kg, se observa inflamación en el sitio de aplicación, con erosión de la piel por escozor. En la presente investigación, 2 semanas después de la última administración no se observa ninguna lesión además de crecimiento de pelo en el área rasurada, pero Gómez (2006) refiere que 2 semanas después de la última aplicación, aún se observa lesiones inflamatorias las cuales a la palpación son duras y algo dolorosas; y un mes después de la última aplicación, no hay lesiones en la piel y no quedan marcas.

Lo anterior no coincide con Peña et al. (2017), quienes refieren que no se presentó inflamación, irritación u otra manifestación en la zona de aplicación del medicamento; esto se puede presentar si el paciente no llega a lesionarse la zona de administración del antineoplásico, en colaboración con la observación constante por parte de los propietarios.

Calero et al. (2006), mencionan que en uno de los animales tratados con vincristina por vía endovenosa se observó una reacción adversa que consistió en necrosis local y que se dio por la extravasación del medicamento, en la presente investigación, ningún paciente presentó reacción local durante, ni después de la administración del sulfato de vincristina por vía endovenosa, esto debido a que se realizó correctamente la sujeción del paciente y se hizo el uso de los materiales adecuados para la administración del antineoplásico.

En las tablas 4.5 y 4.6. se muestra que con la administración endovenosa de sulfato de vincristina no se presentaron pacientes con reacciones locales, por el contrario, por la vía subcutánea, se presentaron dos pacientes (50%) en la semana 3 y 4; mostrando una mayor presentación a partir de la semana 5, donde los cuatro pacientes (100%) presentaron alguna reacción local, coincidiendo con Benavides et al. (2012), donde dicen que en el uso de la vincristina por vía subcutánea, la reacción en el sitio de aplicación fue moderada, ya que a pesar de presentarse niveles de prurito de leve a intenso en el 71% de los pacientes, inflamación, tumefacción, fibrosis, enrojecimiento y exudado local debido al rascado, no se ocasionó necrosis de piel y tejido subcutáneo; como sucede en los casos de extravasación del quimioterápico con la utilización de la vía endovenosa.

Por otro lado, el presente trabajo de investigación coincide con Cabrera y Rugel (2017), quienes hacen referencia a las lesiones de la piel por vía subcutánea indicando que existe un prurito soportable, siendo diferente de acuerdo con cada paciente, y en cuanto a las lesiones en piel solo se observan cuando el paciente tiene opción a lamerse, morderse, rascarse contra cualquier objeto, 2 a 3 días posteriores de la aplicación se observaba el área de aplicación inflamada (bubón), al finalizar el tratamiento esta inflamación desaparecía.

4.2.4 EL PESO Y LAS CONSTANTES FISIOLÓGICAS DURANTE LOS TRATAMIENTOS SEMANALES CON SULFATO DE VINCRISTINA.

En la tabla 4.7. se muestra que el peso y las constantes fisiológicas no sufren variación con la administración de sulfato de vincristina por las vías endovenosa y subcutánea en el tratamiento del tumor venéreo transmisible canino, esto concuerda con los resultados de Crossley y Ramírez (2017), quienes manifiestan que el peso y las constantes fisiológicas se mantuvieron dentro de los rangos normales durante todo el proceso de quimioterapia. Esto se puede deber a que la vincristina no afecta el tejido cardíaco, pulmonar, ni músculo-esquelético, por lo tanto, no se reportan variaciones a nivel de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y peso, respectivamente.

4.2.5 LAS CONSTANTES HEMATOLÓGICAS DURANTE LOS TRATAMIENTOS SEMANALES CON SULFATO DE VINCRISTINA.

En la tabla 4.8. se observa que las constantes hematológicas no sufren variación con la administración de sulfato de vincristina por las vías endovenosa y subcutánea en el tratamiento del tumor venéreo transmisible canino, esto concuerda con los resultados encontrados por De la Cruz et al. (2015), quienes mencionan que el promedio de los distintos analitos (hematocrito, plaquetas, leucocitos totales) del hemograma, cuando se administró sulfato de vincristina por vía endovenosa, no mostraron cambios significativos con respecto a los muestreos semanales ni entre grupos (patente y genérico).

Sin embargo, no coinciden con los resultados de Crossley y Ramírez (2017), quienes refieren en su investigación con sulfato de vincristina vía endovenosa, en lo relativo a los exámenes hematológicos de control, de nueve hemogramas los hallazgos más significativos fueron: en cuatro ocasiones el paciente presentó neutropenia con valores que variaron desde 1 640 a 2 914 neutrófilos/ μl (3 000- 11 500 μl), leucopenia con valores desde 3 500 a 5 200 leucocitos/ μl (6-17 000 μl) y una vez presentó trombocitopenia con un valor de 128 000 plaquetas (200-500miles), esto se puede manifestar porque el sulfato de vincristina puede provocar mielosupresión, este efecto es raro, excepto cuando se administra el fármaco en el límite de dosis más alta (Botana et al., 2002).

4.2.6 DE COSTOS DE ADMINISTRACIÓN DE SULFATO DE VINCRISTINA, A TRAVÉS DEL TIEMPO, SEGÚN VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

En la tabla 4.9. se encontró que los costos presentan una muy leve variación a través del tiempo en ambas vías, pero si lo llevamos a costos por un número mayor de pacientes como en el caso de los albergues o sociedades protectoras, resulta más conveniente la administración de sulfato de vincristina por la vía subcutánea, ya que el costo solo se reduciría al valor único de la droga, donde los honorarios se aplicarían a criterio personal del médico terapeuta, como lo mencionan De la Torre et al. (2002) en su investigación.

CONCLUSIONES

1. Los valores de eficacia presentan una fuerte tendencia creciente en el tiempo, con la administración del sulfato de vincristina por las vías endovenosa y subcutánea en el tratamiento del tumor venéreo transmisible canino. Por tanto, las dos formas de administración de sulfato de vincristina son igualmente eficaces.
2. Los valores de regresión tumoral resultaron estadísticamente iguales en la administración endovenosa y subcutánea del sulfato de vincristina. Los valores de regresión tumoral presentan una fuerte tendencia decreciente en el tiempo, con la administración de sulfato de vincristina por las vías endovenosa y subcutánea en el tratamiento del tumor venéreo transmisible canino.
3. La vía subcutánea, sí presentó reacción local a la administración de sulfato de vincristina; en comparación con la vía endovenosa que no presentó reacción local al tratamiento del tumor venéreo transmisible canino.
4. El peso, las constantes fisiológicas y constantes hematológicas resultaron estadísticamente iguales en la administración endovenosa y subcutánea del sulfato de vincristina, éstas no sufren variación en el tiempo, con la administración del fármaco por las vías endovenosa y subcutánea en el tratamiento del tumor venéreo transmisible canino.
5. Los costos de los tratamientos con sulfato de vincristina por las vías de administración endovenosa y subcutánea sí presentan diferencias, encontrándose que la vía subcutánea presenta un menor costo (soles), semana a semana.

RECOMENDACIONES

1. Habiéndose comprobado que, tanto la vía endovenosa como la subcutánea, utilizando sulfato de vincristina para el tratamiento del TVT, son igualmente eficaces, se recomienda utilizar cualquiera de las dos vías antes mencionadas para su tratamiento.
2. Considerando que la regresión tumoral ha sido idéntica por ambas vías de administración del sulfato de vincristina para el tratamiento del TVT, sin importar el tamaño de la masa tumoral, se puede emplear la vía subcutánea o endovenosa para tratar pacientes con presencia de tumor venéreo transmisible canino.
3. Se recomienda realizar trabajos de investigación evaluando una menor dosis o una mayor dilución del sulfato de vincristina para su administración vía subcutánea, tratando así de reducir las reacciones locales a nivel del punto de administración. Además, se recomienda el uso de un polo y vigilancia del paciente para evitar que se produzca una autolesión en la zona de administración.
4. Puesto que, por la administración de sulfato de vincristina, no se presentan alteraciones en el peso, constantes fisiológicas y hematológicas, se aconseja la administración de ésta por vía subcutánea o vía endovenosa en el tratamiento del tumor venéreo transmisible canino.
5. Debido al menor costo presentado por los pacientes tratados por vía subcutánea, se recomienda utilizar esta vía para los tratamientos de TVT en pacientes como perros callejeros, de albergues, de centros de acogida y de asociaciones animalistas, en nuestra ciudad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVARADO, P. y SÁNCHEZ, Z. (2013). Quimioterapia aplicada en un perro boxer con Tumor Venéreo Transmisible. Revista electrónica de veterinaria, volumen 14, número 1. Semillero de investigadores. Escuela superior politécnica agropecuaria de Manabí. Ecuador. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n010113/011304.pdf>
- BENAVIDES, C., DELGADO, L. y MIDEROS, C. (2012). Valoración de la Involución Neoplásica del Tumor Venéreo Transmisible, aplicando Vincristina por vía Subcutánea e Intravenosa. Revista de Investigación Pecuaria. Investig, pecu. Disponible en: www.revistas.udenar.edu.co/index.php/revip/article/view/402
- BOTANA, L., LANDONI, M. y JIMÉNEZ, T. (2002). Farmacología y Terapéutica Veterinaria. McGraw-hill/interamericana. Primera edición en español. Madrid. España. Pág. 596-597.
- CABRERA, G. y RUGEL, D. (2017). Vincristina Subcutánea como Vía Alternativa para el Tratamiento de Tumor Venéreo Transmisible en Perros. Universidad Agraria del Ecuador. Ecuador. Disponible en: https://scholar.google.com.pe/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=vincristina+subcutanea+como+via+alterna+para+el+tratamiento+de+tumor+venereo+transmisible+en+perros&btnG=
- CALERO, I., REGINALD, J. y FERNÁNDEZ, R. (2006). Comprobación de la Efectividad de dos Esquemas Terapéuticos en el Tratamiento del Tumor de Sticker en Perros. Revista Electrónica de Veterinaria REDVET, Vol. VII, N°10. Centro Universitario José Martí Pérez. Cuba. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n101006/100617.pdf>
- CALVET, C., LEIFER, C. y MCEWEN, E. (1982). Vincristine for the treatment of Transmissible Venereal Tumor in the dog. Journal of American Veterinary Medical Association. Pág. 163-164.
- CAMACHO, J. (2008). Tamaño de Muestra en Estudios Clínicos. Nota estadística. AMC, Vol. 50 (1). Pág. 20-21. Disponible en: www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v50n1/3700.pdf
- CARRASCO, C. y FERNANDEZ, F. (2015). Valoración Citológica Vaginal en perras bajo cuatro Métodos de Tinción y su implicancia en el Diagnóstico de Neoplasias. Asociación Peruana de Reproducción Animal. Artículo corto. Vol. 5 (1). Pág. 63-66. Disponible en: www.reproduccionanimal.org/site3/files/revistas/spermova%205.%201/63-66Carrasco_2015_0002_14.pdf
- CROSSLEY, R. y RAMÍREZ, J. (2017). Tumor Venéreo Transmisible Canino de presentación atípica. Reporte de caso clínico. Revista de la facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia, 64 (3), Pág. 78-90. Colombia. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4076/407654941006.pdf>
- DE LA CRUZ, M., CUESTA, A., RAMÍREZ, Y. y SÁNCHEZ, V. (1998). Aspectos de la etiología, signos clínicos y localización del Sarcoma de Sticker. Departamento de Sanidad Animal. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad de Granma. Cuba. Pág. 1-5.
- DE LA CRUZ, S., QUIJANO, I., CARAZA, J., MARTÍNEZ, J., VICTORIA, J. y BARBOSA, M. (2015). Respuesta del Tumor Venéreo Transmisible Canino a Presentaciones de Vincristina de Patente y Genérica. Revista de Investigación Veterinaria; 26(4); 587-595. Hospital Veterinario para Pequeñas Especies de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma del Estado de México. México. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rivep/v26n4/a05v26n4.pdf>

- DE LA SOTA, P., GOBELLO, C., D'ÁMIGO, G., ADAGIO, L. y NOIA, M. (2004). Tumor Venéreo Transmisible en el Perro. *Ciencias Veterinarias* Vol. 6, N°1. Disponible en: www.biblioteca.unlpam.edu.ar/pubpdf/revet/n06a05delasota.pdf
- DE LA TORRE, S., LOMBINO, M. y ROMERO, E. (2002). Terapia Alternativa para el Tratamiento del Tumor Venéreo Transmisible o Tumor de Sticker: Vincristina Subcutánea una Alternativa Efectiva Sencilla y Segura. Disponible en: http://drdelatorre.com.ar/zzzsitioAnteriorFlash/trabajos/tumor_de_sticker.pdf
- FERREIRA, G. (2003). *Patología Veterinaria*. 1ra Edición. Universidad de Antioquia. Colombia. Pág. 510-511.
- GÓMEZ, F. (2006). Uso de Vincristina por vía Subcutánea en Tratamiento de TVT. *Revista Electrónica de Veterinaria REDVET*. Vol. VII, N°04. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n040406/040608.pdf>
- HERNÁNDEZ, J. (2008). Tumor Venéreo Transmisible Canino. División Regional de Ciencia Animal. Universidad Autónoma Agraria "Antonio Narro". Torreón. Coahuila. México. Disponible en: www.repositorio.uaaan.mx:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/2908/JES%C3%99S%20HERN%C3%80NDEZ%20RUIZ.pdf?sequence=1
- HOSPITAL REINA SOFÍA (2011). Protocolo de actuación ante extravasación de antineoplásicos. UGC de Farmacia. 2º edición. Pag 1 – 5. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_atencion_alprofesional/comision_farmacia/informes/protocolo_extravasaciones_1.pdf
- MARTÍNEZ, M., BALLUT, J. y CARDONA, J. (2002). Tumor Venéreo Transmisible (TVT) de Localización Extragenital. Universidad de Córdoba. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Departamento de Medicina Veterinaria. Informe de caso 7:(1), 168-170. Colombia. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/693/69370106.pdf>
- MAURE, P. (2005). Inmunoterapia veterinaria ¿Una alternativa para el cáncer? Centro de inmunoterapia veterinaria. Buenos Aires. Argentina. Disponible en: www.civargentina.com.ar
- MEJIA, C. (1997). Indicadores de efectividad y eficacia. Documentos planning. Medellín. Colombia. Disponible en: www.ceppia.com.co/Herramientas/INDICADORES/Indicadores-efectividad-eficacia.pdf
- MENDOZA, N. (2006). Frecuencia del Tumor Venéreo Transmisible en caninos: Casuística del Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria. Facultad de Medicina Veterinaria. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. Perú. Tesis. Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/433/1/Mendoza_vn.pdf
- MINISTERIO DE SALUD - MINSA. (2011). Manual de Guías de Administración de Medicamentos. Departamento de Enfermería. Hospital María Auxiliadora. Ministerio de Salud. Lima. Perú. Disponible en: <http://www.hma.gob.pe/calidad/GUIAS-PRAC/GUIAS-15/GUIAS-14/GUIA-ENFER-2014/GUIA%20DE%20MEDICAMENTOS,%2024%20ENERO%202011.pdf>
- MORGAN, R., BRIGHT, R. y SWARTOUT, M. (2004). *Clínica de pequeños animales*. Cuarta edición. Elsevier. Madrid, España. Pág. 1268 y 1273.
- NELSON, R. y COUTO, C. (2005). *Pilares de Medicina Interna en Animales Pequeños*. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica. Pág. 669.
- OJEDA, J., ALFARO, A., MORONI, M., CAMACHO, V., MARTÍNEZ, J. y NORO, M. (2016). Tumor Venéreo Transmisible Diseminado sobre piel, párpados y pene en un perro. Reporte de caso. *Archivo Medicina Veterinaria* 48, 119-123. Chile. Disponible en: <http://mingaonline.uach.cl/pdf/amv/v48n1/art15.pdf>

- PEÑA, I., VIDAL, F., DEL TORO, A. y HERNÁNDEZ, A. (2017). Empleo del Sulfato de Vincristina, Vía Subcutánea, Para El Control Del Tumor Venéreo Transmisible Canino: Estudio Retrospectivo de Siete Casos. *Revista de Investigación Veterinaria Perú*; 28 (3): 750-756. Camagüey. Cuba. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1609-91172017000300030&lang=pt
- PERULAB (2014). Vincristina sulfato 1mg/ml. Solución inyectable – intravenoso. Laboratorio PERULAB S.A. Registro Sanitario EG6412. Lima. Perú.
- QUIROGA, I. y ESPINOSA, A. (2016). Tratamientos alternativos en Tumor Venéreo Transmisible en Caninos. Universidad de la Salle. Facultad de ciencias agropecuarias. Maestría en ciencias veterinarias. Bogotá. Colombia. Disponible en: http://repository.lasalle.edu.co/bitstream/handle/10185/18845/76131219_2016.pdf?sequence=3&isAllowed=y
- RAMÍREZ, Y., REYES, I., RODRÍGUEZ, Y., CUESTA, A. y PÉREZ, L. (2011). Tumor Venéreo Transmisible en un perro mestizo y su respuesta a la quimioterapia citostática. Facultad de Medicina Veterinaria. Universidad de Granma. *Revista electrónica de Veterinaria*, volumen 12, número 6. Cuba. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n060611/061102.pdf>
- RICHARDSON, R. (1981). Canine transmissible venereal tumor. *Compendium on Continuing Education-Practical Veterinary*. Pág. 951-956.
- RODOSKI, S. y BARBOSA, A. (2004). Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos. Curitiba, Brasil. Pág. 98 - 102.
- SOBERANO, M. (2006). Radioterapia para el Tumor Venéreo Transmisible. Centro de Radioterapia para animales de Buenos Aires. Argentina. Disponible en; www.craba.com
- ZAMORANO, C. y SEPULVEDA, J. (2006). Procesamiento de los frotis de Papanicolaou en el laboratorio de Citopatología. Concepción Chile. Disponible en: http://www.tecmed.cl/pdf/invitado/czv/Procesamiento_PAP_en_el_LabCitopato.pdf

ANEXO 1

TAMAÑO DE LA MUESTRA

En el trabajo experimental se utilizaron cuatro caninos para cada grupo de tratamiento (tratamiento vía endovenoso y tratamiento vía subcutáneo). El número de canes se determinó con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}{d^2}$$

Z: Nivel de confianza

p: Probabilidad de éxito

q: Probabilidad de fracaso (1 - p)

d: precisión (error máximo)

Datos reemplazados:

- Z: 95%; Z_{α} : 1,96
- p: 1%; 0,01
- q: (1-p); (1 - 0,01): 0,99
- d: 10%; d: 0,10

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}{d^2}$$
$$n = \frac{(1,96)^2(0,01)(0,99)}{(0,10)^2}$$
$$n = 3,80$$
$$n = 4$$

Fuente: Tamaño de muestra en estudios clínicos (Camacho, 2008).

ANEXO 2 FICHA CLÍNICA

HISTORIA CLÍNICA N°: _____

Consideraciones Generales:

Nombre del Paciente: _____

Sexo: _____

Raza: _____

Fecha de Nacimiento o Edad: _____

Peso: _____

Temperatura: _____

Frecuencia cardiaca: _____

Frecuencia respiratoria: _____

Propietario: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Fecha de recolección de la Muestra: _____

Técnica de obtención de la muestra: _____

Fecha de lectura de la muestra: _____

Consideraciones Clínicas:

Abultamiento en área genital:

Presente

Ausente

Tiempo de aparición de la Masa Tumoral: _____

Localización de la Masa Tumoral:

Vulva

Vagina

Pene

Prepucio

Otro

Consideraciones Citológicas:

Características Citológicas: _____

Tipo de Tumor: _____

ANEXO 3
FICHA DE REMISIÓN DE MUESTRA

Especie: _____

Raza: _____

Edad: _____

Nombre del Paciente: _____

Nombre del Dueño: _____

Características externas de la neoplasia: _____

Fecha: _____

Localización de la neoplasia:

- * Vagina
- * Vulva
- * Pene
- * Prepucio

ANEXO 4

PROCEDIMIENTO DE TINCIÓN PAPANICOLAOU

El proceso de tinción se puede dividir en 4 etapas principales:

- **Fijación:** se realiza al momento de la toma de muestra aplicándole alcohol por spray. Es fundamental que el tiempo entre la toma de muestra y fijación sea el mínimo posible (menos de 5 segundos).
- **Coloración de núcleos:** se realiza mediante la aplicación de Hematoxilina de Harris, la cual, es un colorante alcohólico basófilo.
- **Coloración de citoplasmas:** se realiza mediante colorantes alcohólicos los cuales tiñen de forma diferencial cada tipo celular de la muestra debido a la existencia de una diferencia en la afinidad electrostática por las proteínas que tiene cada colorante. Además, la diferencia en los tamaños moleculares de los colorantes determina la tinción diferencial de los citoplasmas según el grado de diferenciación celular. El Orange G, tiñe citoplasmas de células maduras bien diferenciadas con hiperqueratosis las que poseen queratinas de alto peso molecular generando una coloración orangeofílica. El colorante EA-50 es una mezcla de colorantes que tiñen el citoplasma y está compuesto por la Eosina, Verde luz y Pardo Bismarck. La eosina posee mayor afinidad electrostática desplazando al Orange G, por lo que, tiñe los citoplasmas de todas las células las que poseen coloración eosinofílica o acidófila. El verde luz tiñe el citoplasma de las células menos diferenciadas ya que poseen una matriz permeable quedando finalmente, teñidas de azul, las células basófilas o cianófilas. El Pardo Bismarck tiene afinidad por la tinción de la mucina.
- **Aclaramiento:** es el paso final de la tinción donde se produce la transparencia celular, para lo cual, se utiliza xilol como solución aclaradora.

En la práctica se usan los siguientes pasos:

1. **Lavado en agua corriente:** utilizado para hidratar y limpiar las muestras, y darle cierto carácter acuoso.
2. **Hematoxilina de Harris:** utilizado para realizar la tinción nuclear de las células del frotis.
3. **Lavado en agua corriente:** utilizado para eliminar los excesos de colorantes que queden en las muestras.
4. **Agua ácida o Alcohol ácido:** utilizar para realizar una diferenciación de la coloración nuclear por la Hematoxilina proceso llamado “Coloración regresiva”. Es importante que las inmersiones sean rápidas para evitar una disminución excesiva de la tinción nuclear.
5. **Alcohol 96%:** utilizado para darle carácter alcohólico a las muestras para que reaccionen con el colorante del siguiente paso.
6. **Orange G:** colorante alcohólico que tiñe el citoplasma de color anaranjado, el cual tiene afinidad electrostática con las proteínas, de todas las células en primera instancia.
7. **Alcohol 96%:** utilizado para eliminar el exceso de colorante de las muestras.
8. **EA-50:** es una mezcla de colorantes con afinidad por los citoplasmas celulares compuestos por la Eosina, Verde luz y el Pardo Bismarck.
9. **Alcoholes 96% y 100%:** es importante estilar bien las muestras para evitar la dilución de los alcoholes, alteración del Xilol y su pérdida de capacidad como mordiente.
10. **Xilol:** utilizado para el aclaramiento de la muestra.

11. Montaje: por medio de la unión del portaobjeto y el cubreobjeto con una resina, la cual, es un medio de montaje soluble en el agente aclarante y debe tener un índice de refracción que coincida con ambos. De esta forma se obtiene una muestra cubierta y protegida contra el arrugamiento, secado de material celular y oxidación de la muestra. Con esto se logra una imagen lo más transparente posible, permitiendo la observación en el microscopio.

Fuente: Procesamiento de los frotis de Papanicolaou en el laboratorio de citopatología (Zamorano y Sepúlveda, 2006).

ANEXO 5
FICHA DE ADMINISTRACIÓN VÍA ENDOVENOSA

Consideraciones del Tratamiento:

1° Dosis:

Fecha: _____

Peso: _____

Temperatura. _____

Frecuencia cardíaca: _____

Frecuencia respiratoria: _____

Tamaño del tumor:

Largo: _____

Ancho: _____

Alto: _____

Cantidad de sulfato de vincristina: _____

Hemograma:

Recuento de eritrocitos: _____

Recuento de leucocitos: _____

Recuento de plaquetas: _____

Lesiones locales:

Escozor

Dolor

Irritación

Ulceración local

Necrosis tisular

2° Dosis:

Fecha: _____

Peso: _____

Temperatura. _____

Frecuencia cardíaca: _____

Frecuencia respiratoria: _____

Tamaño del tumor:

Largo: _____

Ancho: _____

Alto: _____

Cantidad de sulfato de vincristina: _____

Hemograma:

Recuento de eritrocitos: _____

Recuento de leucocitos: _____

Recuento de plaquetas: _____

Lesiones locales:

Escozor

Dolor

Irritación

Ulceración local

Necrosis tisular

3° Dosis:

Fecha: _____

Peso: _____

Temperatura. _____

Frecuencia cardíaca: _____

Frecuencia respiratoria: _____

Tamaño del tumor:

Largo: _____

Ancho: _____

Alto: _____

Cantidad de sulfato de vincristina: _____

Hemograma:

Recuento de eritrocitos: _____

Recuento de leucocitos: _____

Recuento de plaquetas: _____

Lesiones locales:

Escozor

Dolor

Irritación

Ulceración local

Necrosis tisular

4° Dosis:

Fecha: _____

Peso: _____

Temperatura. _____

Frecuencia cardíaca: _____

Frecuencia respiratoria: _____

Tamaño del tumor:

Largo: _____

Ancho: _____

Alto: _____

Cantidad de sulfato de vincristina: _____

Hemograma:

Recuento de eritrocitos: _____

Recuento de leucocitos: _____

Recuento de plaquetas: _____

Lesiones locales:

Escozor

Dolor

Irritación

Ulceración local

Necrosis tisular

5• Dosis:

Fecha: _____

Peso: _____

Temperatura. _____

Frecuencia cardíaca: _____

Frecuencia respiratoria: _____

Tamaño del tumor:

Largo: _____

Ancho: _____

Alto: _____

Cantidad de sulfato de vincristina: _____

Hemograma:

Recuento de eritrocitos: _____

Recuento de leucocitos: _____

Recuento de plaquetas: _____

Lesiones locales:

Escozor

Dolor

Irritación

Ulceración local

Necrosis tisular

6• Dosis:

Fecha: _____

Peso: _____

Temperatura. _____

Frecuencia cardíaca: _____

Frecuencia respiratoria: _____

Tamaño del tumor:

Largo: _____

Ancho: _____

Alto: _____

Cantidad de sulfato de vincristina: _____

Hemograma:

Recuento de eritrocitos: _____

Recuento de leucocitos: _____

Recuento de plaquetas: _____

Lesiones locales:

Escozor

Dolor

Irritación

Ulceración local

Necrosis tisular

7• Dosis:

Fecha: _____

Peso: _____

Temperatura. _____

Frecuencia cardíaca: _____

Frecuencia respiratoria: _____

Tamaño del tumor:

Largo: _____

Ancho: _____

Alto: _____

Cantidad de sulfato de vincristina: _____

Hemograma:

Recuento de eritrocitos: _____

Recuento de leucocitos: _____

Recuento de plaquetas: _____

Lesiones locales:

Escozor

Dolor

Irritación

Ulceración local

Necrosis tisular

8• Dosis:

Fecha: _____

Peso: _____

Temperatura. _____

Frecuencia cardíaca: _____

Frecuencia respiratoria: _____

Tamaño del tumor:

Largo: _____

Ancho: _____

Alto: _____

Cantidad de sulfato de vincristina: _____

Hemograma:

Recuento de eritrocitos: _____

Recuento de leucocitos: _____

Recuento de plaquetas: _____

Lesiones locales:

Escozor

Dolor

Irritación

Ulceración local

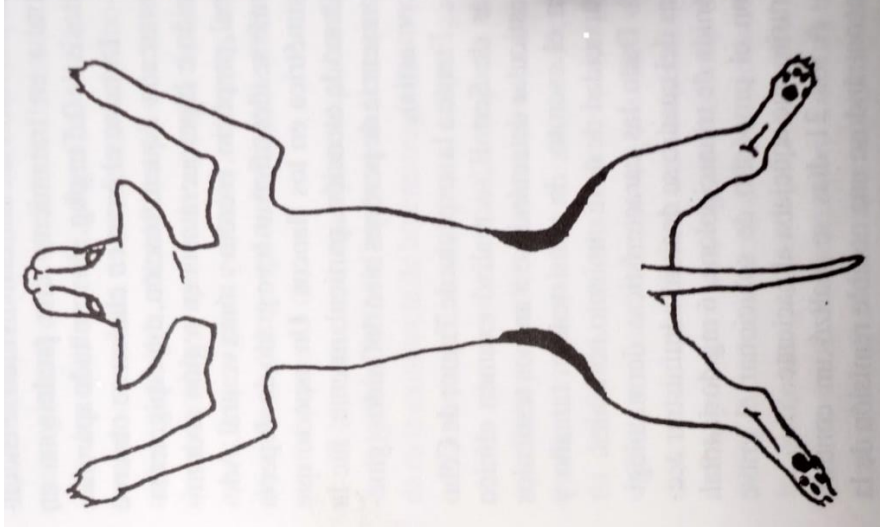
Necrosis tisular

ANEXO 6

FICHA DE ADMINISTRACIÓN VÍA SUBCUTÁNEA

Consideraciones del Tratamiento:

Lugar de Aplicación:



1ª Dosis:

Fecha: _____

Peso: _____

Temperatura: _____

Frecuencia cardíaca: _____

Frecuencia respiratoria: _____

Tamaño del tumor:

Largo: _____

Ancho: _____

Alto: _____

Cantidad de sulfato de vincristina: _____

Hemograma:

Recuento de eritrocitos: _____

Recuento de leucocitos: _____

Recuento de plaquetas: _____

Lesiones locales:

Escozor

Dolor

Irritación

Ulceración local

Necrosis tisular

2• Dosis:

Fecha: _____

Peso: _____

Temperatura. _____

Frecuencia cardíaca: _____

Frecuencia respiratoria: _____

Tamaño del tumor:

Largo: _____

Ancho: _____

Alto: _____

Cantidad de sulfato de vincristina: _____

Hemograma:

Recuento de eritrocitos: _____

Recuento de leucocitos: _____

Recuento de plaquetas: _____

Lesiones locales:

Escozor

Dolor

Irritación

Ulceración local

Necrosis tisular

3• Dosis:

Fecha: _____

Peso: _____

Temperatura. _____

Frecuencia cardíaca: _____

Frecuencia respiratoria: _____

Tamaño del tumor:

Largo: _____

Ancho: _____

Alto: _____

Cantidad de sulfato de vincristina: _____

Hemograma:

Recuento de eritrocitos: _____

Recuento de leucocitos: _____

Recuento de plaquetas: _____

Lesiones locales:

Escozor
Dolor
Irritación
Ulceración local
Necrosis tisular

4• Dosis:

Fecha: _____

Peso: _____

Temperatura. _____

Frecuencia cardíaca: _____

Frecuencia respiratoria: _____

Tamaño del tumor:

Largo: _____

Ancho: _____

Alto: _____

Cantidad de sulfato de vincristina: _____

Hemograma:

Recuento de eritrocitos: _____

Recuento de leucocitos: _____

Recuento de plaquetas: _____

Lesiones locales:

Escozor
Dolor
Irritación
Ulceración local
Necrosis tisular

5• Dosis:

Fecha: _____

Peso: _____

Temperatura. _____

Frecuencia cardíaca: _____

Frecuencia respiratoria: _____

Tamaño del tumor:

Largo: _____

Ancho: _____

Alto: _____

Cantidad de sulfato de vincristina: _____

Hemograma:

Recuento de eritrocitos: _____

Recuento de leucocitos: _____

Recuento de plaquetas: _____

Lesiones:

Escozor

Dolor

Irritación

Ulceración local

Necrosis tisular

6• Dosis:

Fecha: _____

Peso: _____

Temperatura. _____

Frecuencia cardíaca: _____

Frecuencia respiratoria: _____

Tamaño del tumor:

Largo: _____

Ancho: _____

Alto: _____

Cantidad de sulfato de vincristina: _____

Hemograma:

Recuento de eritrocitos: _____

Recuento de leucocitos: _____

Recuento de plaquetas: _____

Lesiones:

Escozor

Dolor

Irritación

Ulceración local

Necrosis tisular

7• Dosis:

Fecha: _____

Peso: _____

Temperatura. _____

Frecuencia cardíaca: _____

Frecuencia respiratoria: _____

Tamaño del tumor:

Largo: _____

Ancho: _____

Alto: _____

Cantidad de sulfato de vincristina: _____

Hemograma:

Recuento de eritrocitos: _____

Recuento de leucocitos: _____

Recuento de plaquetas: _____

Lesiones:

Escozor

Dolor

Irritación

Ulceración local

Necrosis tisular

8• Dosis:

Fecha: _____

Peso: _____

Temperatura. _____

Frecuencia cardíaca: _____

Frecuencia respiratoria: _____

Tamaño del tumor:

Largo: _____

Ancho: _____

Alto: _____

Cantidad de sulfato de vincristina: _____

Hemograma:

Recuento de eritrocitos: _____

Recuento de leucocitos: _____

Recuento de plaquetas: _____

Lesiones:

Escozor

Dolor

Irritación

Ulceración local

Necrosis tisular

ANEXO 7
BASE DE DATOS REGRESIÓN TUMORAL

REGRESIÓN TUMORAL									
Tamaño	Medidas	EV				SC			
		Kira	Osa	Black	Lucas	Negro	Princesa	Pio	Mía
Inicial	Largo (cm)	2,3	4,5	1,7	4,9	3,1	2,6	1,5	2,9
	Ancho (cm)	2,0	2,6	2,0	4,9	2,1	3,3	1,0	3,7
	Altura (cm)	2,0	3,0	0,7	1,7	1,5	2,9	1,1	2,8
	Volumen (cm3)	9,200	35,100	2,380	40,817	9,765	24,882	1,650	30,044
1	Largo (cm)	2,1	4,2	1,5	4,5	3,0	2,5	1,2	2,9
	Ancho (cm)	2,0	2,5	1,7	4,8	2,1	3,1	0,9	3,5
	Altura (cm)	1,9	2,8	0,5	1,5	1,4	2,8	0,8	2,7
	Volumen (cm3)	7,980	29,400	1,275	32,400	8,820	21,700	0,864	27,405
2	Largo (cm)	1,6	3,6	1,0	3,5	2,7	2,3	0,9	2,1
	Ancho (cm)	1,5	2,2	1,2	3,9	1,9	2,4	0,5	2,9
	Altura (cm)	1,2	1,8	0,3	0,9	1,0	1,9	0,5	1,6
	Volumen (cm3)	2,880	14,256	0,360	12,285	5,130	10,488	0,225	9,744
3	Largo (cm)	1,1	3,2	0,8	2,6	2,1	1,6	0,6	1,3
	Ancho (cm)	0,9	1,7	0,9	2,9	1,3	1,7	0,4	1,6
	Altura (cm)	0,4	1,2	0,3	0,7	0,5	1,1	0,3	1,0
	Volumen (cm3)	0,396	6,528	0,216	5,278	1,365	2,992	0,072	2,080

Tamaño	Medidas	EV				SC			
		Kira	Osa	Black	Lucas	Negro	Princesa	Pio	Mía
4	Largo (cm)	0,7	2,1	0,6	1,9	1,3	0,9	0,3	0,9
	Ancho (cm)	0,5	1,2	0,7	2,0	0,7	1,0	0,3	1,0
	Altura (cm)	0,2	0,9	0,2	0,4	0,3	0,6	0,2	0,6
	Volumen (cm3)	0,070	2,268	0,084	1,520	0,273	0,540	0,018	0,540
5	Largo (cm)	0,5	1,7	0,4	0,8	0,8	0,6	0,2	0,5
	Ancho (cm)	0,3	0,9	0,3	1,1	0,4	0,6	0,1	0,5
	Altura (cm)	0,1	0,4	0,1	0,3	0,2	0,4	0,1	0,3
	Volumen (cm3)	0,015	0,612	0,012	0,264	0,064	0,144	0,002	0,075
6	Largo (cm)	0,2	1,1	0,2	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
	Ancho (cm)	0,1	0,6	0,2	0,3	0,2	0,4	0,1	0,3
	Altura (cm)	0,1	0,3	0,1	0,1	0,1	0,3	0,1	0,2
	Volumen (cm3)	0,002	0,198	0,004	0,009	0,006	0,036	0,001	0,012
7	Largo (cm)	0,1	0,4	0,1	0,1	0,1	0,2	0	0,1
	Ancho (cm)	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0	0,2
	Altura (cm)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0,1
	Volumen (cm3)	0,001	0,008	0,001	0,001	0,001	0,004	0	0,002
8	Largo (cm)	0	0,1	0	0	0	0,1	0	0,1
	Ancho (cm)	0	0,1	0	0	0	0,1	0	0,1
	Altura (cm)	0	0,1	0	0	0	0,1	0	0,1
	Volumen (cm3)	0	0,001	0	0	0	0,001	0	0,001
EV: endovenoso; SC: subcutáneo; cm: centímetro; cm3: centímetro cúbico									

ANEXO 8
BASE DE DATOS REACCIÓN LOCAL

REACCIÓN LOCAL DEL ÁREA DE ADMINISTRACIÓN								
Semana	EV				SC			
	Kira	Osa	Black	Lucas	Negro	Princesa	Pio	Mía
1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	T, D	-	T, D	-
4	-	-	-	-	T, D	-	T, D	-
5	-	-	-	-	T, D	I, T, Es, D, Ex, Er	T, D	I, T, Es, D, Ex, Er
6	-	-	-	-	T, D	I, T, Es, D, Ex, Er	T, D	I, T, Es, D, Ex, Er
7	-	-	-	-	T, D	I, T, Es, D, Ex, Er	T, D	I, T, Es, D, Ex, Er
8	-	-	-	-	T, D	I, T, Es, D, Ex, Er	T, D	I, T, Es, D, Ex, Er
I: irritación; T: tumefacción; Es: escozor; D: dolor a la palpación; Ex: excoriación; Er: eritema								

ANEXO 9
BASE DE DATOS PESO Y CONSTANTES FISIOLÓGICAS

PESO Y CONSTANTES FISIOLÓGICAS									
Tiempo	Peso y constantes fisiológicas	EV				SC			
		Kira	Osa	Black	Lucas	Negro	Princesa	Pio	Mía
0	Peso (Kg)	11,7	8,4	16,6	32,0	29,6	7,2	14,1	21,7
	Temperatura (°C)	39,0	38,6	38,0	39,0	38,6	38,8	38,5	38,5
	Frecuencia cardiaca (lpm)	90	97	92	91	97	90	92	95
	Frecuencia respiratoria (rpm)	19	19	19	20	22	21	20	19
1	Peso (Kg)	11,7	8,4	16,6	32,0	29,6	7,2	14,1	21,7
	Temperatura (°C)	39,1	38,7	38,8	39,0	38,5	38,9	38,9	38,5
	Frecuencia cardiaca (lpm)	92	98	93	90	98	89	91	96
	Frecuencia respiratoria (rpm)	20	18	21	19	20	22	18	19
2	Peso (Kg)	12,0	8,5	16,2	32,4	30,7	7,3	14,4	23,5
	Temperatura (°C)	38,7	39,0	38,9	38,5	38,3	38,8	39,0	38,7
	Frecuencia cardiaca (lpm)	94	93	88	90	100	90	95	93
	Frecuencia respiratoria (rpm)	17	19	22	20	18	21	17	21
3	Peso (Kg)	12,3	7,8	16,3	31,6	32,0	7,5	15,5	22,7
	Temperatura (°C)	38,7	38,8	38,9	38,7	38,0	38,8	38,5	38,6
	Frecuencia cardiaca (lpm)	93	94	91	92	99	90	93	94
	Frecuencia respiratoria (rpm)	18	18	20	21	19	20	18	20

Tiempo	Peso y constantes fisiológicas	EV				SC			
		Kira	Osa	Black	Lucas	Negro	Princesa	Pio	Mía
4	Peso (Kg)	12,2	7,9	16,0	30,0	31,1	7,6	16,5	23,0
	Temperatura (°C)	38,6	38,9	38,8	38,9	38,4	38,9	38,8	38,8
	Frecuencia cardiaca (lpm)	92	95	90	91	98	89	92	92
	Frecuencia respiratoria (rpm)	21	20	20	20	19	20	18	21
5	Peso (Kg)	12,6	7,8	16,0	30,5	31,7	7,6	17,7	24,2
	Temperatura (°C)	38,6	38,8	38,8	38,6	38,5	38,8	39,0	38,8
	Frecuencia cardiaca (lpm)	92	96	90	91	97	90	94	95
	Frecuencia respiratoria (rpm)	19	19	20	19	20	21	18	20
6	Peso (Kg)	12,7	8,6	16,4	31,0	31,1	7,7	17,9	23,3
	Temperatura (°C)	38,8	38,7	38,7	38,7	38,9	38,7	39,1	38,7
	Frecuencia cardiaca (lpm)	91	95	91	92	99	89	93	94
	Frecuencia respiratoria (rpm)	19	19	19	20	21	20	18	21
7	Peso (Kg)	12,7	9,0	16,9	31,1	31,5	7,9	0	22,9
	Temperatura (°C)	38,7	38,8	38,8	38,6	38,8	38,9	0	38,8
	Frecuencia cardiaca (lpm)	91	94	90	93	98	91	0	93
	Frecuencia respiratoria (rpm)	20	18	21	21	21	20	0	20
8	Peso (Kg)	0	10,0	0	0	0	8,3	0	23,2
	Temperatura (°C)	0	38,8	0	0	0	38,9	0	38,8
	Frecuencia cardiaca (lpm)	0	93	0	0	0	91	0	94
	Frecuencia respiratoria (rpm)	0	20	0	0	0	19	0	20

EV: endovenoso; SC: subcutáneo; Kg: kilogramos; °C: grados centígrados; lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto

ANEXO 10
BASE DE DATOS CONSTANTES HEMATOLÓGICAS

CONSTANTES HEMATOLÓGICAS									
Semana	Constantes hematológicas	EV				SC			
		Kira	Osa	Black	Lucas	Negro	Princesa	Pio	Mía
0	Leucocitos x10 ⁹ /L	12,700	13,200	9,500	6,700	8,400	10,100	13,900	9,320
	Eritrocitos x10 ¹² /L	5,570	5,760	6,000	7,810	6,960	6,000	5,510	7,230
	Plaquetas x10 ⁹ /L	151	188	214	201	145	231	120	213
1	Leucocitos x10 ⁹ /L	13,300	10,200	12,600	7,100	8,100	9,700	12,300	9,020
	Eritrocitos x10 ¹² /L	6,680	6,350	5,890	7,120	5,510	5,920	5,790	7,180
	Plaquetas x10 ⁹ /L	153	276	178	215	187	198	152	211
2	Leucocitos x10 ⁹ /L	13,100	9,000	11,200	8,200	8,800	9,870	12,200	8,920
	Eritrocitos x10 ¹² /L	7,550	5,770	5,830	5,980	6,130	5,680	5,980	7,200
	Plaquetas x10 ⁹ /L	144	204	158	216	218	196	155	219
3	Leucocitos x10 ⁹ /L	12,600	7,500	10,500	7,010	10,100	9,630	11,800	8,780
	Eritrocitos x10 ¹² /L	6,920	5,970	6,950	6,040	7,810	6,230	6,010	7,190
	Plaquetas x10 ⁹ /L	208	185	188	227	207	199	158	222
4	Leucocitos x10 ⁹ /L	10,600	10,800	10,400	7,220	11,500	9,650	11,900	8,980
	Eritrocitos x10 ¹² /L	5,960	6,260	6,350	6,980	6,290	6,050	6,340	7,070
	Plaquetas x10 ⁹ /L	171	157	186	220	185	214	162	218

Semana	Constantes hematológicas	EV				SC			
		Kira	Osa	Black	Lucas	Negro	Princesa	Pio	Mía
5	Leucocitos x10 ⁹ /L	11,200	12,900	11,100	6,990	9,350	9,010	11,600	8,930
	Eritrocitos x10 ¹² /L	6,020	7,020	7,010	6,990	7,230	6,340	6,120	8,010
	Plaquetas x10 ⁹ /L	202	186	198	219	193	201	163	217
6	Leucocitos x10 ⁹ /L	10,500	11,100	10,900	6,780	7,240	8,990	0	8,120
	Eritrocitos x10 ¹² /L	7,100	5,910	6,690	7,640	6,780	6,430	0	7,980
	Plaquetas x10 ⁹ /L	216	205	201	221	223	202	0	209
7	Leucocitos x10 ⁹ /L	0	10,900	0	0	0	9,000	0	8,090
	Eritrocitos x10 ¹² /L	0	6,090	0	0	0	5,980	0	7,630
	Plaquetas x10 ⁹ /L	0	198	0	0	0	200	0	203
EV: endovenoso; SC: subcutáneo; L: litros									

ANEXO 11

BASE DE DATOS DE EFICACIA

Media de tamaño inicial del tumor en pacientes tratados por vía endovenosa: 21,874 cm³

Media de tamaño inicial del tumor en pacientes tratados por vía subcutánea: 16,585 cm³

EFICACIA		
Semana	Endovenoso	Subcutáneo
1	$\frac{21,874 - 17,764}{21,874} \times 100 = 18,792$ 21,874	$\frac{16,585 - 14,697}{16,585} \times 100 = 11,384$ 16,585
2	$\frac{21,874 - 7,445}{21,874} \times 100 = 65,963$ 21,874	$\frac{16,585 - 6,397}{16,585} \times 100 = 61,431$ 16,585
3	$\frac{21,874 - 3,105}{21,874} \times 100 = 85,808$ 21,874	$\frac{16,585 - 1,627}{16,585} \times 100 = 90,189$ 16,585
4	$\frac{21,874 - 0,986}{21,874} \times 100 = 95,495$ 21,874	$\frac{16,585 - 0,343}{16,585} \times 100 = 97,933$ 16,585
5	$\frac{21,874 - 0,226}{21,874} \times 100 = 98,968$ 21,874	$\frac{16,585 - 0,071}{16,585} \times 100 = 99,570$ 16,585
6	$\frac{21,874 - 0,053}{21,874} \times 100 = 99,757$ 21,874	$\frac{16,585 - 0,014}{16,585} \times 100 = 99,917$ 16,585
7	$\frac{21,874 - 0,003}{21,874} \times 100 = 99,987$ 21,874	$\frac{16,585 - 0,002}{16,585} \times 100 = 99,986$ 16,585
8	$\frac{21,874 - 0,001}{21,874} \times 100 = 99,995$ 21,874	$\frac{16,585 - 0,001}{16,585} \times 100 = 99,995$ 16,585

ANEXO 12
BASE DE DATOS COSTOS DE TRATAMIENTO

COSTOS								
Tratamiento	EV				SC			
	Kira	Osa	Black	Lucas	Negro	Princesa	Pio	Mía
1	26,0	24,0	29,4	38,7	33,3	19,4	23,6	28,6
2	20,8	18,7	24,8	33,5	27,1	12,6	16,9	22,8
3	21,0	18,3	23,8	33,0	27,9	12,7	17,9	22,3
4	20,9	18,3	23,6	32,1	27,3	12,8	18,5	22,5
5	21,2	18,3	23,6	32,4	27,7	12,8	19,3	23,2
6	21,2	18,8	23,9	32,7	27,3	12,8	19,4	22,6
7	21,2	19,0	24,2	32,7	27,6	13,0	0	22,4
8	0	19,6	0	0	0	13,2	0	22,6

ANEXO 13

PRUEBAS “t” DE REGRESIÓN TUMORAL SEGÚN TIEMPO DE TRATAMIENTO CON SULFATO DE VINCRISTINA

PRE-POST

Estadísticas de muestras emparejadas (datos originales)

	Media	N	Desviación estándar
EV(Pre-Test)	21,874	4	18,925
EV(Post-Test)	0,003	4	0,004
SC(Pre-Test)	21,564	3	10,539
SC(Post-Test)	0,002	3	0,002

Estadísticas de muestras emparejadas (log x)

	Media	N	Desviación estándar
EV(Pre-Test)	1,124	4	0,577010
EV(Post-Test)	-2,774	4	0,451545
SC(Pre-Test)	1,288	3	0,261387
SC(Post-Test)	-2,699	3	0,301030

Prueba de muestras emparejadas

Diferencias emparejadas	Media	Desviación estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
			Inferior	Superior			
EV(Pre-Test) - EV(Post-Test)	3,898	0,532	3,051	4,745	14,649	3	SI
SC(Pre-Test) - SC(Post-Test)	3,987	0,191	3,511	4,462	36,065	2	SI

Después de aplicar la prueba “t” para regresión tumoral considerando vía endovenosa y subcutánea en pre-test y post-test, respectivamente; se encontró que las diferencias de 3.898 cm³ y 3.987 cm³ de regresión tumoral, son altamente significativas ($p < 0.01$). Por tanto, se corrobora la eficacia de las dos vías de administración del sulfato de vincristina.

ENDOVENOSA VS. SUBCUTÁNEA SEMANA 0

Estadísticas de grupo (datos originales)

	Vía	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Volumen	Endovenosa	4	21,874	18,925	9,462
	Subcutáneo	4	16,585	13,160	6,580

Estadísticas de grupo

	Vía	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Log(volumen)	Endovenosa	4	1,124	0,577	0,289
	Subcutánea	4	1,020	0,576	0,288

Prueba de muestras independientes

prueba t para la igualdad de medias

	t	Gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
Log(volumen)	0,255	6	NO	0,104

Después de aplicar la prueba “t” a la semana 0, se encontró que la diferencia de 0.104 cm³ (o 5.289 cm³) de regresión tumoral de la vía endovenosa vs. subcutánea no es significativa (p > 0.05). Por tanto, los dos grupos de pacientes parten en igualdad de condiciones.

ENDOVENOSA VS. SUBCUTÁNEA SEMANA 7

Estadísticas de grupo(datos originales)

	Vía	N	Media	Desviación estándar
Volumen	Endovenosa	4	0,003	0,004
	Subcutánea	3	0,002	0,002

Estadísticas de grupo(log x)

	Vía	N	Media	Desviación estándar
Log(volumen)	Endovenosa	4	-2,774	0,452
	Subcutánea	3	-2,699	0,301

Prueba de muestras independientes

prueba t para la igualdad de medias

	T	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
Log(volumen)	-0,247	5	NO	0,075

Después de aplicar la prueba “t” a la semana 7, se encontró que la diferencia de 0.075 cm³ de regresión tumoral de la vía endovenosa vs. subcutánea no es significativa (p > 0.05). Por tanto, las dos formas de administrar sulfato de vincristina, son igualmente eficaces.

ANEXO 14

PRUEBAS “t” DE PESO Y CONSTANTES FISIOLÓGICAS

TRATAMIENTO: ENDOVENOSO

		Media	n	Desviación estándar
Par 1	Peso 0	17,175	4	10,442
	Peso7	17,425	4	9,671
Par 2	Temperatura 0	38,650	4	0,473
	Temperatura 7	38,725	4	0,096
Par 3	Frecuencia Cardiaca 0	92,500	4	3,109
	Frecuencia Cardiaca 7	92,000	4	1,826
Par 4	Frecuencia Respiratoria 0	19,250	4	0,500
	Frecuencia Respiratoria 7	20,000	4	1,414

ENDOVENOSO PRE - POST

Prueba de muestras emparejadas

Diferencias emparejadas	Media	Desviación estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
			Inferior	Superior			
			Peso	-0,250			
Temperatura	-0,075	0,550	-0,95017	0,80017	-0,273	3	NO
Frecuencia Cardiaca	0,500	2,380	-3,28787	4,28787	0,420	3	NO
Frecuencia Respiratoria	-0,750	1,258	-2,75225	1,25225	-1,192	3	NO

Después de aplicar la prueba “t” para el peso y constantes fisiológicas considerando vía endovenosa en pre-test y post-test, respectivamente; se encontró que las diferencias de -0.250kgs., -0.075°C, 0.500lpm y -0.750rpm para peso, temperatura, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria, respectivamente; no son significativas ($p > 0.05$). Por tanto, el peso y las constantes fisiológicas no sufren cambios después de administrar sulfato de vincristina vía endovenosa.

TRATAMIENTO: SUBCUTÁNEO

Prueba “t” pre-post

		Media	N	Desviación estándar
Par 1	Peso 0	19,500	3	11,36090
	Peso7	20,767	3	11,94376
Par 2	Temperatura 0	38,633	3	0,15275
	Temperatura 7	38,833	3	0,05774
Par 3	Frecuencia Cardiaca 0	94,000	3	3,60555
	Frecuencia Cardiaca 7	94,000	3	3,60555
Par 4	Frecuencia Respiratoria 0	20,667	3	1,52753
	Frecuencia Respiratoria 7	20,333	3	0,57735

SUBCUTÁNEO PRE - POST

Prueba de muestras emparejadas

Diferencias emparejadas	Media	Desv. estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
			Inferior	Superior			
			Peso	-1,26667			
Temperatura	-0,20000	0,10000	-0,44841	0,04841	-3,464	2	NO
Frecuencia Cardiaca	0,00000	1,73205	-4,30265	4,30265	0,000	2	NO
Frecuencia Respiratoria	0,33333	1,15470	-2,53510	3,20177	0,500	2	NO

Después de aplicar la prueba “t” para el peso y constantes fisiológicas considerando vía subcutánea en pre-test y post-test, respectivamente; se encontró que las diferencias de -1.267kgs., -0.200°C, 0.000lpm y 0.333rpm para peso, temperatura, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria, respectivamente; no son significativas ($p > 0.05$). Por tanto, el peso y las constantes fisiológicas no sufren cambios después de administrar sulfato de vincristina vía subcutánea.

ENDOVENOSO VS SUBCUTÁNEO SEMANA 0

	Vía	N	Media	Desviación estándar
Peso	Endovenosa	4	17,2	10,4417
	Subcutáneo	4	18,2	9,6611
Temperatura	Endovenosa	4	38,7	0,4726
	Subcutáneo	4	38,6	0,1414
Frec. Cardíaca	Endovenosa	4	92,5	3,109
	Subcutáneo	4	93,5	3,109
Frec Respiratoria	Endovenosa	4	19,3	0,500
	Subcutáneo	4	20,5	1,291

Prueba de muestras independientes

	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
Peso	-0,137	6	NO	-0,975	-18,3793	16,4293
Temperatura	0,203	6	NO	0,050	-0,5535	0,6535
Frec. Cardíaca	-0,455	6	NO	-1,00	-6,379	4,379
Frec. Respiratoria	-1,806	6	NO	-1,25	-2,944	0,444

Después de aplicar la prueba “t” para el peso y constantes fisiológicas considerando vía endovenosa y subcutánea a la semana 0, respectivamente; se encontró que las diferencias de -0.137kgs., 0.203°C, -0.455lpm y -1.806rpm para peso, temperatura, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria, respectivamente; no son significativas ($p > 0.05$). Por tanto, el peso y las constantes fisiológicas son estadísticamente iguales vía endovenosa y subcutánea al inicio del experimento.

ENDOVENOSO VS SUBCUTÁNEO SEMANA 7

	Vía	N	Media	Desviación estándar
Peso	Endovenosa	4	17,425	9,671
	Subcutáneo	3	20,767	11,944
Temperatura	Endovenosa	4	38,725	0,096
	Subcutáneo	3	38,833	0,058
Frec. Cardíaca	Endovenosa	4	92,000	1,826
	Subcutáneo	3	94,000	3,606
Frec. Respiratoria	Endovenosa	4	20,000	1,414
	Subcutáneo	3	20,333	0,577

Prueba de muestras independientes

	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
Peso	-0,411	5	NO	-3,342	-24,228	17,545
Temperatura	-1,716	5	NO	-0,108	-0,271	0,054
Frec. Cardíaca	-0,976	5	NO	-2,000	-7,268	3,268
Frec. Respiratoria	-0,378	5	NO	-0,333	-2,600	1,934

Después de aplicar la prueba “t” para el peso y constantes fisiológicas considerando vía endovenosa y subcutánea a la semana 7, respectivamente; se encontró que las diferencias de -0,411kgs., -1,716°C, -0,976lpm y -0,378rpm para peso, temperatura, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria, respectivamente; no son significativas ($p > 0.05$). Por tanto, el peso y las constantes fisiológicas no sufren cambios después de administrar sulfato de vincristina vía endovenosa y subcutánea.

ANEXO 15
PRUEBAS “t” DE CONSTANTES HEMATOLÓGICAS

TRATAMIENTO: ENDOVENOSO

Estadísticas de muestras emparejadas (pre-post)

	Media	n	Desviación estándar	Media de error estándar
Leucocitos 0	10,525	4	3,031	1,516
Leucocitos 6	9,820	4	2,042	1,021
Eritrocitos 0	6,285	4	1,032	0,516
Eritrocitos 6	6,835	4	0,729	0,365
Plaquetas 0	188,500	4	27,160	13,580
Plaquetas 6	210,750	4	9,323	4,661

Prueba de muestras emparejadas

Diferencias emparejadas	Media	Desviación estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		t	g l	Sig. (bilateral)
			Inferior	Superior			
Leucocitos	0,705	1,754	-2,086	3,496	0,804	3	NO
Eritrocitos	-0,550	0,744	-1,733	0,633	-1,479	3	NO
Plaquetas	-22,250	32,160	-73,423	28,923	-1,384	3	NO

Después de aplicar la prueba “t” para constantes hematológicas considerando vía endovenosa en pre-test y post-test, respectivamente; se encontró que las diferencias de $0,705 \times 10^9/L$, $-0,550 \times 10^{12}/L$ y $-22,250 \times 10^9/L$ para leucocitos, eritrocitos y plaquetas, respectivamente; no son significativas ($p > 0.05$). Por tanto, las constantes hematológicas no sufren cambios después de administrar sulfato de vincristina vía endovenosa.

TRATAMIENTO: SUBCUTÁNEO

Estadísticas de muestras emparejadas (pre-post test)

		Media	n	Desviación estándar
Par 1	Leucocitos 0	9,273	3	0,851
	Leucocitos 6	8,117	3	0,875
Par 2	Eritrocitos 0	6,730	3	0,646
	Eritrocitos 6	7,063	3	0,813
Par 3	Plaquetas 0	196,333	3	45,358
	Plaquetas 6	211,333	3	10,693

Prueba de muestras emparejadas

Diferencias emparejadas	Media	Desv. estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		t	gl	Sig. (bilat.)
			Inferior	Superior			
Leucocitos	1,157	0,045	1,045	1,269	44,429	2	SI
Eritrocitos	-0,333	0,472	-1,507	0,840	-1,222	2	NO
Plaquetas	-15,000	55,973	-154,045	124,045	-0,464	2	NO

Después de aplicar la prueba “t” para constantes hematológicas considerando vía subcutánea en pre-test y post-test, respectivamente; se encontró que la diferencia de $1.157 \times 10^9/L$ para leucocitos, resultó altamente significativa, esto se da por que a medida que se presenta regresión de la masa tumoral hay disminución del proceso infeccioso provocado por el TVT. Mientras que las diferencias de $-0,333 \times 10^{12}/L$ y $-15,000 \times 10^9/L$ para eritrocitos y plaquetas, respectivamente; no son significativas ($p > 0.05$). Por tanto, los leucocitos sufren una disminución significativa; en cambio los eritrocitos y plaquetas no sufren cambios después de administrar sulfato de vincristina.

ENDOVENOSO VS SUBCUTÁNEO SEMANA 0

	Vía	n	Media	Desviación estándar
Leucocitos	Endovenosa	4	10,525	3,031
	Subcutánea	4	10,430	2,415
Eritrocitos	Endovenosa	4	6,285	1,032
	Subcutánea	4	6,425	0,807
Plaquetas	Endovenosa	4	188,500	27,160
	Subcutánea	4	177,250	53,181

Prueba de muestras independientes

	T	Gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
Leucocitos	0,049	6	NO	0,095
Eritrocitos	-0,214	6	NO	-0,140
Plaquetas	0,377	6	NO	11,250

Después de aplicar la prueba “t” para constantes hematológicas vía endovenosa y subcutánea a la semana 0, se encontró que la diferencias de $0.095 \times 10^9/L$, $-0.140 \times 10^{12}/L$ y $11,250 \times 10^9/L$ para leucocitos, eritrocitos y plaquetas; respectivamente, no son significativas ($p > 0.05$). Por tanto, los dos grupos de pacientes parten en igualdad de condiciones.

ENDOVENOSO VS SUBCUTÁNEO SEMANA 6





	Vía	n	Media	Desviación estándar
Leucocitos	Endovenosa	4	9,820	2,042
	Subcutánea	3	8,117	0,875
Eritrocitos	Endovenosa	4	6,835	0,729
	Subcutánea	3	7,063	0,813
Plaquetas	Endovenosa	4	210,750	9,323
	Subcutánea	3	211,333	10,693

Prueba de muestras independientes

	T	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
Leucocitos	1,331	5	NO	1,703
Eritrocitos	-0,391	5	NO	-0,228
Plaquetas	-0,077	5	NO	-0,583

Después de aplicar la prueba “t” para constantes hematológicas vía endovenosa y subcutánea a la semana 6, se encontró que la diferencias de $1,703 \times 10^9/L$, $-0,228 \times 10^{12}/L$ y $-0,583 \times 10^9/L$ para leucocitos, eritrocitos y plaquetas; respectivamente, no son significativas ($p > 0.05$). Por tanto, al administrar sulfato de vincristina vía endovenosa y subcutánea las constantes hematológicas no sufren cambios significativos.

ANEXO 16
EVIDENCIAS FOTOGRÁFICAS VÍA ENDOVENOSA

	
<p>Semana 0. Tamaño inicial TVT. Kira</p>	<p>Semana 8. Ausencia de TVT. Kira</p>
	
<p>Semana 0. Tamaño inicial TVT. Osa</p>	<p>Semana 8. Presencia de TVT. Osa</p>



Semana 0. Tamaño inicial TVT. Black



Semana 8. Ausencia de TVT. Black




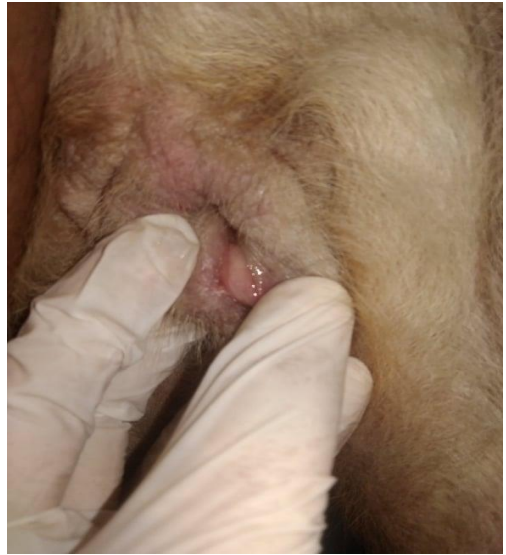


Semana 0. Tamaño inicial TVT. Lucas



Semana 8. Ausencia de TVT. Lucas

ANEXO 17
EVIDENCIAS FOTOGRÁFICAS VÍA SUBCUTÁNEA

	
<p>Semana 0. Tamaño inicial TVT. Negro</p>	<p>Semana 8. Ausencia de TVT. Negro</p>
	
<p>Semana 0. Tamaño inicial TVT. Princesa</p>	<p>Semana 8. Presencia de TVT. Princesa</p>



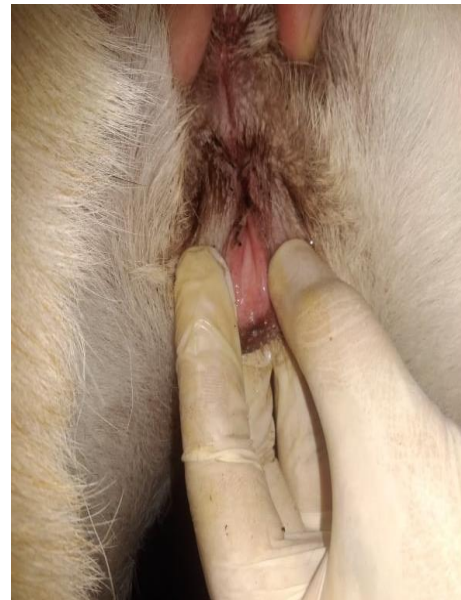
Semana 0. Tamaño inicial TVT. Pio



Semana 7. Ausencia de TVT. Pio





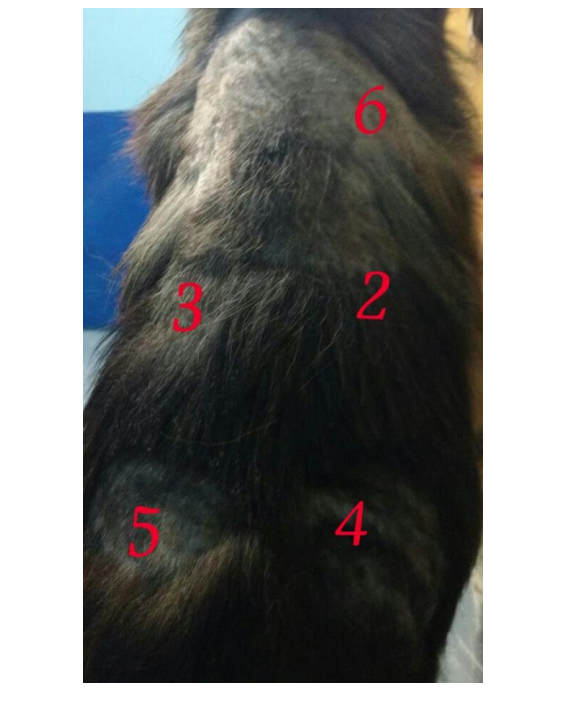

Semana 0. Tamaño inicial TVT. Mía



Semana 8. Presencia de TVT. Mía

ANEXO 18

EVIDENCIAS FOTOGRÁFICAS REACCIONES LOCALES EN VÍA SUBCUTÁNEA

	
<p>Reacción local. Negro</p>	<p>Reacción local. Princesa</p>
	
<p>Reacción local. Pio</p>	<p>Reacción local. Mía</p>