



**UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA  
FACULTAD DE VETERINARIA**



**OSTEOPATÍA HIPERTRÓFICA PARANEOPLÁSICA ASOCIADA A CARCINOMA  
DE CÉLULAS TRANSICIONALES EN UNA PERRA**

**“por”**

**Helena Hulda DIETRICH PATIÑO**

TESIS DE GRADO presentada  
como uno de los requisitos para  
obtener el título de Doctor en  
Ciencias Veterinarias. Orientación:  
Medicina Veterinaria

MODALIDAD: Caso clínico

**MONTEVIDEO  
URUGUAY  
2019**

## PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de Mesa:

\_\_\_\_\_  
Dr. Alejandro Benech

Segundo Miembro (Tutor):

\_\_\_\_\_  
Dra. Claudia Della Cella

Tercer Miembro:

\_\_\_\_\_  
Dr. Pablo Malet

Cuarto Miembro:

\_\_\_\_\_  
Dr. Guillermo Cazzuli

Quinto Miembro:

\_\_\_\_\_  
Dra. Alicia Decuadro

Fecha:

\_\_\_\_\_

Autores:

\_\_\_\_\_  
Br. Helena Hulda Dietrich Patiño

## **AGRADECIMIENTOS.**

*Agradezco a esta casa de estudios donde pude comenzar mi formación y reafirmar mi vocación.*

*A mi tutora, Dra. Claudia Della Cella y co-tutores, Alicia Decuadro y Guillermo Cazzuli por su paciencia, confianza, dedicación, buena disposición y sobre todo su tiempo.*

*A los funcionarios de Biblioteca y Hemeroteca por ayudarme en la búsqueda bibliográfica y al Dpto. de Imagenología de Facultad de Veterinaria por su aporte técnico.*

*A los amigos de siempre y todos los compañeros de esta carrera que de varias formas han aportado a mi formación.*

*A mi familia que ha transitado este camino diariamente a mi lado, Gracias por el amor, la paciencia y la incondicionalidad.*

## TABLA DE CONTENIDO

	PÁGINA
PÁGINA DE APROBACIÓN	2
AGRADECIMIENTOS	3
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS	5
1. RESUMEN	6
2. SUMMARY	6
3. INTRODUCCIÓN	7
4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	8
4.1 HUESOS APENDICULARES	8
4.2 INTERPRETACIÓN DE RADIOGRAFÍAS OSEAS	8
4.3 OSTEOPATÍA HIPERTRÓFICA PARANEOPLÁSICA	11
4.4 APARATO URINARIO	15
4.5 CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES	18
4.6 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL CCT	22
4.61 AINES INHIBIDORES DE LA CICLO OXIGENASA	22
4.6.2 QUIMIOTERÁPICOS	24
5. OBJETIVOS	28
6. MATERIALES Y MÉTODOS	28
6.1 CASO CLÍNICO	28
6.2 EVALUACIÓN DEL PACIENTE	28
6.3 ESTUDIOS PARACLÍNICOS	29
6.4 RESULTADOS	29
6.5 TRATAMIENTO	34
7. DISCUSIÓN	35
8. CONCLUSIÓN	40
9. BIBLIOGRAFÍA	41

## LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

	PÁGINA
<b>FIGURA 1.</b> PATRONES DE REACCIÓN PERIÓSTICA	10
<b>FIGURA 2.</b> OHP EN CANINO	13
<b>FIGURA 3.</b> ÓRGANOS PÉLVICOS DE LA PERRA	16
<b>FIGURA 4.</b> UNIÓN URETRO-VESICAL	17
<b>FIGURA 5.</b> INTERIOR DE LA VEJIGA	17
<b>FIGURA 6.</b> FOTOGRAFÍA DE LA PACIENTE	30
<b>FIGURA 7.</b> PRIMER ESTUDIO RADIOGRÁFICO	30
<b>FIGURA 8.</b> RADIOGRAFÍA DE TÓRAX LATERAL DERECHO	31
<b>FIGURA 9.</b> PRIMERA ECOGRAFÍA VESICAL	31
<b>FIGURA 10.</b> PRESENCIA DE SEÑAL DOOPLER	31
<b>FIGURA 11.</b> CONTROL ECOGRÁFICO (18/8/2015)	32
<b>FIGURA 12.</b> ECOGRAFÍA DE CONTROL A LOS 23 MESES DEL DIAGNÓSTICO	33
<b>FIGURA 13.</b> RADIOGRAFÍA DE CONTROL DE LOS MIEMBROS ANTERIORES A LOS 23 MESES DEL DIAGNÓSTICO	33
<b>FIGURA 14.</b> RADIOGRAFÍA DE TÓRAX A LOS 23 MESES DEL DIAGNÓSTICO	34
<b>TABLA 1.</b> SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER DE VEJIGA CANINO TNM	19
<b>TABLA 2.</b> RESULTADOS DE LA PACIENTE DURANTE EL TRANCURSO DEL TRATAMIENTO	35

## 1. RESUMEN

La osteopatía hipertrófica paraneoplásica (OHP) es un trastorno del periostio que afecta a los huesos largos de las extremidades. De carácter osteoprodutivo y generalizada, se ha observado principalmente en humanos y caninos, aunque hay reportes en animales silvestres. Es secundaria a una patología en otra región del cuerpo. En los perros, la OHP es más comúnmente diagnosticada como una respuesta a una enfermedad intratorácica.

El objetivo de esta tesis es relatar y discutir el caso de un paciente canino, hembra, talla media, de 10 años de edad que presentaba hematuria de 4 meses de evolución. En el examen clínico se observó un aumento del grosor en el tercio distal de las extremidades con zonas de tumefacción no dolorosa, de consistencia firme a dura. Las radiografías de los miembros anteriores mostraron inflamación de tejidos blandos a nivel de carpos, reacción perióstica con neoformación ósea de patrón mixto en metáfisis distal de cúbito y radio y laminar en metacarpos, compatible con OHP. Mediante ecografía se observó neoformación en vejiga de 8,2 x 6,5 cm, con bordes irregulares e irrigada. El diagnóstico histopatológico realizado confirmó un carcinoma de células transicionales.

## 2. SUMMARY

Paraneoplastic hypertrophic osteopathy (OHP) is a disorder of the periosteum that is generalized and osteoprodutive and affects the long bones of the limbs. While observed mainly in humans and canines, cases in wild animals have been reported. The disorder is always secondary to a pathology in another region of the body. In dogs, OHP is most commonly diagnosed as a response to an intrathoracic disease. The objective of this thesis is to report and discuss the clinical diagnosis and evolution from a case of hypertrophic osteopathy secondary to a tumor of transitional cells in the bladder. The patient, canine, female, medium-sized, 10 years old, had hematuria of 4 months of evolution. In the clinical examination, an increase in the thickness of the distal third of the extremities was observed with areas of non-painful swelling, of firm to hard consistency. Radiographs of the anterior extremities showed inflammation of the soft tissues at the carpus level, the periosteal reaction with bone neoformation of a mixed pattern in the ulna and the distal radius and laminar in the metacarpus compatible with OHP. Ultrasound showed a bladder neoformation of 8.2 x 6.5 cm, which was irregular and irrigated. Histopathological diagnosis confirmed a transitional cell tumor carcinoma.

### 3. INTRODUCCIÓN

La osteoartropatía hipertrófica pulmonar o también llamada osteopatía hipertrófica paraneoplásica (OHP) es un proceso patológico óseo poco común, de naturaleza secundaria, que ocurre con mayor frecuencia en humanos y caninos. En el siglo XIX esta enfermedad fue descrita en medicina humana por P. Marié y E. Bamberger; éste es el motivo por el cual se denomina también como Enfermedad de Marie (escuela francesa) o como Enfermedad de Bamberger (escuela alemana).

Esta enfermedad ha sido diagnosticada en bovinos, equinos, primates, felinos y caninos, siendo estos últimos la especie con mayor predisposición (Rodríguez y col., 1995). La osteopatía hipertrófica no se limita a estas especies habiéndose reportado casos en animales salvajes (Thorsson, 2015).

La OHP un trastorno osteoprodutivo generalizado del periostio que afecta a los huesos largos de las extremidades (Allan, 2003), está caracterizada por osteofitos periostales bilaterales y difusos que afectan los huesos largos de las extremidades, como efecto secundario de inflamación crónica o lesiones neoplásicas generalmente intratorácicas, aunque también se han descrito procesos patológicos extratorácicos (Borin y col., 2011).

Su patogenia es desconocida, si bien hay evidencias sobre aumento de la irrigación vascular periférica secundaria a la estimulación neurovascular del nervio vago o de los intercostales (Borin y col., 2011). El diagnóstico de la OHP se realiza por medio de radiografía y examen clínico (Thorsson, 2015). Su tratamiento consiste en la resección de las neoplasias y el tratamiento de las enfermedades crónicas que estén predisponiendo el proceso (Grillo y col., 2007).

En cuanto al carcinoma de células transicionales (CCT), es el tumor vesical más común en los perros, afectando principalmente hembras entre 9 y 10 años. La etiología es multifactorial (Martins y col., 2012) y representan el 1% de todas las neoplasias malignas publicadas del perro (Dupuy, 2005). Los factores de riesgo para desarrollar CCT identificados son: exposición a insecticidas tópicos para control de ectoparásitos, exposición a herbicidas, la contaminación atmosférica, la obesidad, el ser hembra, y la raza; terrier escocés (Dupuy, 2005). Es frecuente en casos de CCT la presencia de hematuria, disuria, estranguria y polaquiuria. En algunos casos puede ser palpada en abdomen la masa vesical. (Moore y Ogilvie, 2008).

La literatura científica menciona a la cistografía de doble contraste como el método más adecuado para identificar procesos tumorales intravesicales (Martins y col., 2012).

El diagnóstico de CCT requiere confirmación histopatológica, estando contraindicada la aspiración con aguja fina porque se la ha asociado con siembra de células cancerosas a lo largo del recorrido del muestreo. El uso de cistoscopia permite la visualización directa y biopsia de la lesión (Moore y Ogilvie, 2008).

## **4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### **4.1 Huesos apendiculares**

El hueso es un tejido complejo, sus propiedades son producto de la asociación entre su morfología externa macroscópica y su morfología microestructural compuesta por una red trabecular y cortical. Esta organización debe permitir que el esqueleto sea a su vez sólido, elástico y liviano para poder desplazarse durante la marcha, la carrera y los saltos, pero también, responder a cargas más inesperadas en torsión o cizalladura. También representa un tejido adaptativo y evolutivo en función de la edad, del sexo y de las exigencias físicas (deportivas y profesionales) e incluso, hormonales y metabólicas (Reina y Laffosse, 2014).

Los huesos pueden clasificarse por su forma en huesos largos, cortos y planos. Los huesos largos son típicos de los miembros, estos son cilíndricos, adaptados para desempeñarse como palancas en la locomoción. En los huesos cortos las dimensiones de largo, ancho y espesor se equilibran. La mayoría de los huesos cortos se agrupan en el carpo y tarso (Dyce, 2010).

Desde el punto de vista embriológico los huesos derivan del mesodermo (Berry y col., 2003).

En un hueso largo el cuerpo se denomina diáfisis. Avanzando desde las diáfisis tenemos metáfisis, fisis y epífisis (Berry y col., 2003).

La diáfisis es el cuerpo o porción cilíndrica principal del hueso. La epífisis se encuentra en los extremos proximal y distal del hueso, la fisis es un modelo cartilaginoso que da origen al hueso metafisario y la metáfisis es el sitio de unión de la diáfisis con la epífisis (Dyce, 2010).

Una delgada capa de cartílago hialino, el cartílago articular, cubre la parte de la epífisis de un hueso que articula con otro hueso. El periostio es una capa resistente de tejido conectivo denso que rodea la superficie ósea que no tiene cartílago articular. Su función es proteger al hueso, a su vez participa en la reparación de fracturas, colabora en la nutrición del hueso, y sirve como punto de inserción de tendones y ligamentos. La capa más profunda del periostio es celular y conserva capacidad de formación ósea (Dyce, 2010).

El espacio interno de la diáfisis se llama cavidad medular, contiene a la médula ósea amarilla grasa y está cubierta por el endostio que es la capa que recubre la cavidad medular, y contiene células formadoras de hueso (Dyce, 2010).

### **4.2 Interpretación de radiografías óseas**

El hallazgo de los rayos X en 1895 revolucionó el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades en los seres humanos y animales (Thrall y Widmer, 2003).

Los Rayos X son un tipo de radiación electromagnética ionizante con pequeña longitud de onda (1 o 2 Amperios), esto les da la capacidad de interacción con la materia. Cuanto menor es la longitud de onda de los rayos, mayores son su energía y poder de penetración (Raudales, 2014).

Los componentes fundamentales que conforman el equipo radiológico convencional son: el tubo de Rayos X, el generador de radiación y el detector de radiación. Aunque dependiendo de la aplicación específica se pueden utilizar otros elementos adicionales. La utilidad de las radiografías para el diagnóstico se debe a la capacidad de penetración de los rayos. Los Rayos X son disparados del tubo de rayos hacia una placa y se atenúan a medida que pasan a través del cuerpo del paciente, siendo aquí



donde juegan un papel importante los procesos de absorción y dispersión. En la medida que se interponen diferentes estructuras (entre la placa y el tubo de rayos) los Rayos X logran impactar “menos” en la placa, formando así una imagen “radiopaca”. De manera contraria, si la estructura interpuesta deja pasar “más” Rayos X, se formará una imagen “radiolúcida” (Raudales, 2014).

Para interpretar una radiografía es preciso seguir un procedimiento riguroso y sistemático, pero ajustar el mismo a las distintas regiones o estructuras anatómicas a explorar (Anson y col., 2013).

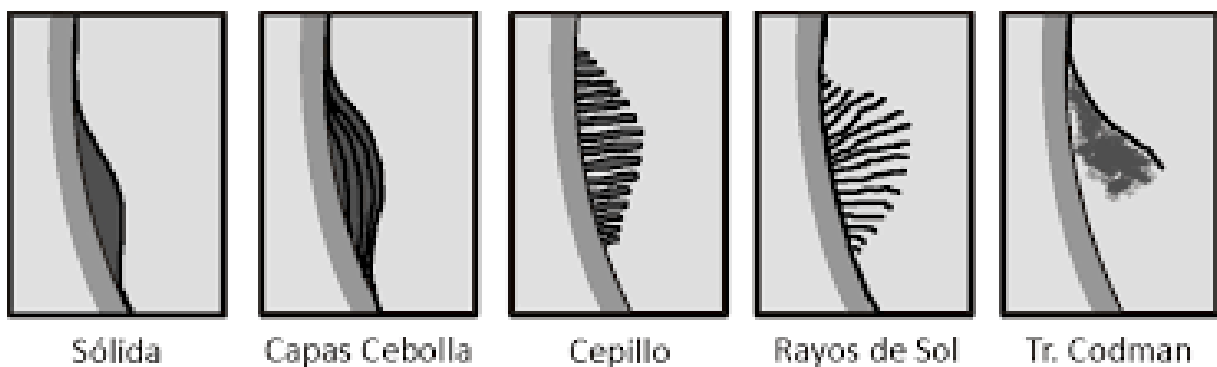
Al leer una radiografía debe determinarse si es normal el hallazgo y de no serlo se debe valorar la agresividad de la lesión. En el año 2003, Thrall menciona en su libro los parámetros a valorar para diferenciar una lesión benigna de otra agresiva. Una lesión es agresiva en base a la apariencia de las respuestas osteológicas y osteoproliferativas. Los parámetros para diferenciarlas son: presencia de disrupción ósea cortical; patrón de lisis ósea; tipo de reacción perióstica y características de la zona de transición. A su vez los patrones de destrucción ósea se clasifican en función de si la desmineralización es localizada o generalizada; la presencia y el grado de destrucción cortical; presencia de lisis intramedular y el patrón de lisis que puede ser geográfico, apolillado o penetrante (Berry y col., 2003). En una lesión localizada, determinaremos si ésta implica a un solo hueso (monostótica), o a múltiples huesos (poliostótica) (Anson y col., 2013). También se debe calificar la localización de la lesión en, epifisaria, fisaria, metafisaria y diafisaria (Berry y col., 2003; Anson y col., 2013) y si los cambios se producen en el tejido esponjoso, en la cortical y/o en el periostio (Anson y col., 2013).

Es así como lesiones líticas se pueden clasificar en “agresivas” o “no agresivas” de acuerdo con su aspecto en la radiografía. Las lesiones no agresivas muestran márgenes bien definidos con una zona de transición estrecha, especialmente si los márgenes presentan esclerosis, y reacción perióstica benigna (capa única o patrón en contrafuerte perióstico). Las lesiones agresivas muestran márgenes mal definidos con una zona de transición amplia, destrucción ósea apolillada o permeativa, y reacción perióstica agresiva (multilaminada o “en capas de cebolla”, espiculada o “en cepillo”, patrón radial o “en sol naciente” y triángulo de Codman). La zona de transición es el parámetro más importante en radiología simple para diferenciar lesiones agresivas de no agresivas, ya que, por un lado, la zona de transición es más fácil de caracterizar que la reacción perióstica y, por otro, la zona de transición siempre está presente, mientras que muchas lesiones no van a presentar reacción perióstica (Helms, 2006). En patrón de lisis ósea geográfico las áreas focales de lisis tienden a tener márgenes bien definidos, la cortical se expande, pero no suele destruirse (no es lítica). La lisis geográfica es de las formas menos agresivas, puede estar causada por una lesión, como un quiste óseo o un absceso. En el patrón apolillado hay áreas bien definidas y múltiples de lisis, con tamaño variable; la cortical puede ser lítica o no. Este tipo de lisis es una lesión agresiva y se observa de forma característica en los tumores óseos y en las infecciones. El patrón penetrante: es el patrón más agresivo de lisis ósea, en la que áreas focales de osteólisis mal definidas están presentes a través de una región de hueso (Berry y col., 2003).

La presencia de reacción perióstica guarda relación con numerosos procesos que estimulan la producción de hueso nuevo en la superficie ósea. La reacción perióstica para ser visible debe estar mineralizada, pudiendo tardar entre diez días y tres

semanas en mineralizarse desde que se inicia el proceso. Los diferentes tipos de reacciones periósticas son (Figura 1): la reacción sólida, esta se observa en procesos de crecimiento lento, por aposición de capas subsecuentes de osteoide en la corteza del hueso y es característica de un traumatismo focal, no es un signo de lesiones óseas agresivas; la reacción laminar, esta se observa la formación de hueso nuevo en múltiples capas a lo largo de la cortical, pueden presentar la apariencia de piel de cebolla y puede verse en trastornos que van desde un traumatismo focal hasta una infección o una neoplasia maligna como el osteosarcoma; la reacción espiculada, esta es la formación de hueso en radios perpendiculares a la corteza del hueso largo, se presenta como una serie de pequeñas espículas, a veces de muy pequeño tamaño que da la apariencia de cabellos erizados (terciopelo) y otras veces como sombras lineales más alargadas. No suele verse en tumores benignos, como ocurre con frecuencia en los tumores óseos primarios, puede apreciarse también en una osteomielitis bacteriana; la reacción en estallido de rayos de sol se presenta como espículas muy irregulares en todas las direcciones. Es un signo típico de malignidad y está formado por osteoide neoformado y hueso reactivo (osteosarcoma) y por último el triángulo de Codman, en este caso, se produce la rotura del periostio, el cual se eleva de la cortical, dejando un triángulo de hueso nuevo liso. El triángulo de Codman es una reacción perióstica no específica, en general aparece en procesos malignos, aunque también puede producirse por un hematoma subperióstico y por material supurativo en procesos inflamatorios (Berry y col., 2003)

En cuanto a las características de la zona de transición, la apariencia de la zona de transición entre la lesión y el hueso adyacente normal puede ser útil para valorar la agresividad de la lesión. En las lesiones benignas, se aprecia una demarcación relativamente abrupta del borde de la lesión (Berry y col., 2003).



Patrones de Reacción Perióstica

Figura 1. Patrones de reacción perióstica<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fuente: Ruiz y col., 2012

### 4.3 Osteopatía Hipertrófica Paraneoplásica

Los síndromes paraneoplásicos son manifestaciones clínicas asociadas a neoplasias que ocurren en lugares distantes al del tumor primario y metástasis, siendo consideradas efectos indirectos del cáncer. Los signos clínicos de estos síndromes pueden anteceder o acompañar la detección clínica de la neoplasia, pudiendo provocar estos mayor morbilidad y mortalidad (Ferreira y col., 2018).

La OHP es una enfermedad poco común en medicina veterinaria. La literatura la describe como una enfermedad de cánidos de gran porte frecuentemente asociada a patologías intratorácicas como las neoplasias (Bernardi y col., 2013).

La osteoartropatía hipertrófica paraneoplásica (OHP) ha sido diagnosticada en bovinos, equinos, primates, felinos y caninos, siendo estos últimos la especie con mayor predisposición (Rodríguez y col., 1995). La osteopatía hipertrófica no se limita a estas especies habiéndose reportado casos en animales salvajes (Thorsson, 2015). La mayoría de los perros afectados por OHP sufren de enfermedad pulmonar, más frecuentemente neoplasia pulmonar (Brodey, 1971). Esta patología puede ser primaria o secundaria. La forma primaria se ha descrito solo en humanos. La forma secundaria es más frecuentemente vista en perros como consecuencia de enfermedades sistémicas (Lenehan y Fetter, 1985).

La enfermedad esta inicialmente caracterizada por tejido conectivo fibroso vascularizado, metaplasia fibrocondroide y neoformación de hueso subperiosteal (Grillo y col., 2007). Son característicos los osteofitos periostales bilaterales y difusos, como efecto secundario de inflamación crónica o lesiones neoplásicas intratorácicas aunque se han descrito como secundaria a patologías extratorácicas (Borin y col., 2011). A pesar de un aumento en el volumen sanguíneo, la sangre se encuentra pobremente oxigenada debido a la formación local de shunts arteriovenosos, predisponiendo a la hipoxia del tejido, lo cual estimula la deposición de tejidos conectivos (Borin y col., 2011).

Es un trastorno osteoproliferativo generalizado del periostio que afecta los huesos largos de las extremidades (Figura 2). Son las falanges, metacarpianos y metatarsianos los huesos que en primer lugar se ven afectados, siendo los huesos del carpo y del tarso zonas óseas poco afectadas. En casos muy avanzados puede llegar a afectar la tibia, peroné, cúbito y radio, e incluso el fémur, húmero, escápula, cadera y zona sacra (Borin y col., 2011).

Como mencionamos la OHP es el síndrome paraneoplásico más comúnmente asociado a la neoplasia pulmonar (Brodey, 1971), tanto primaria como metastásica, esta última con mayor prevalencia (Lenehan y Fetter, 1985; Johnson y Watson, 2007; Withers y col., 2013). Se observó en dos estudios seriados sobre tumores pulmonares primarios, llevados a cabo por Ogilvie y col. en 1989 (210 casos) y por McNiel y col. en 1997 (67 casos), que la OHP se presenta en 9 de cada 227 casos. Esto es en el 3% de los casos (Ogilvie y Moore, 2008).

La OHP se ha reportado asociada a abscesos pulmonares, bronconeumonía crónica, granuloma infeccioso pulmonar y tuberculosis, así como con patologías extrapulmonares como enfermedad cardíaca, falla hepática, adenocarcinoma hepático (Salyusarenko y col., 2013). Dentro de las causas no neoplásicas se describe secundaria a cuerpo extraño intratorácico (Palumbo y col., 2012), megaesófago (Rodríguez y col., 1995), enfermedad inflamatoria pulmonar, espirocercosis (Correa-Salgado y Giraldo-Villegas, 2014). Hay descritos casos de OHP secundaria a neoplasias intraabdominales primarias (Allan, 2003; Borin y col., 2011). La OHP puede ser secundaria a tumores de vejiga urinaria,

neurofibrosarcoma (Mandel, 1975), rhabdomyosarcoma embrionario (Halliwell y Akeman, 1974), carcinoma de células transicionales en pelvis renal (Grillo y col., 2007; Peteers y col., 2001) y carcinoma de células transicionales (Brodey y col., 1973), hepatozoonosis americana, insuficiencia hepática, adenocarcinoma hepático y tumor primario de vejiga (Lenehan y Fetter, 1985; Schulz, 2007) y infestaciones de *Dipylidium immitis* (Withers y col., 2013).

La OHP ha sido estudiada ampliamente durante el último siglo, siendo su patogenia confusa, existiendo al respecto diversas teorías, pero ninguna de ellas totalmente demostrada (Rodríguez y col., 1995; Thorsson, 2015).

Se sabe que hay aumento del flujo sanguíneo de las extremidades, este da lugar a mayor crecimiento de tejido conectivo vascular con subsecuente metaplasia fibrocondroide y neoformación de hueso subperiosteal y engrosamiento cortical, (Johnson y Watson, 2007; Liptak y col., 2004). Consecuentemente la superficie periosteal tiene un aspecto nodular o espiculado en las radiografías (Allan, 2003). Como característica radiológica la proliferación periosteal es perpendicular a la diáfisis del hueso (Ogilvie y Moore, 2008).

Hay evidencia de que este aumento de la irrigación es secundario a la estimulación neurovascular del nervio vago o de los nervios intercostales. A pesar del aumento en el volumen sanguíneo hay tendencia a la hipoxia de los tejidos, la sangre se encuentra pobremente oxigenada debido a la formación local de shunts arteriovenosos. La hipoxia local estimularía la deposición de tejidos conectivos (Borin y col., 2011). El tratamiento satisfactorio con la vagotomía sugiere un mecanismo neurovascular, esto podría ser a causa de un reflejo originado a partir del tumor y de la pleura contigua y con transmisión por las fibras vágales aferentes (Ogilvie y Moore, 2008). También se cree que una estimulación neurológica lleva a un aumento del flujo sanguíneo en las extremidades mediante sustancias vaso activas humorales, estimulando así la proliferación ósea del tejido conjuntivo (Ferreira y col., 2018). Fue sugerido por Mito y col, en 2001 que el exceso de producción de hormona de crecimiento en humanos podría contribuir a la génesis de la osteopatía hipertrofia, pero que el exceso de esta no se detecta en todos los pacientes con OHP y que a su vez los altos niveles de Hormona de crecimiento no se asocian siempre a síntomas clínicos.

Yao y col. (2009) sugieren que la hipótesis que mayor explica la patogenia de la OHP es la presentada por Dickinson y Martin (1987). Estos autores sugieren que megacariocitos y agregados plaquetarios en la vasculatura distal de los miembros inducen la liberación de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Se forman y liberan desde la médula ósea megacariocitos que son vertidos a la circulación. Normalmente los agregados de megacariocitos y plaquetas quedan atrapados o se fragmentan en su pasaje por la vasculatura pulmonar (Dickinson y Martin, 1987). Lesiones torácicas podrían crear shunts pulmonares permitiendo así que los aglomerados de megacariocitos y plaquetas alcancen la circulación general y posteriormente la circulación periférica llegando así a las extremidades, lugar donde podrían activar las células endoteliales y la liberación de factores de crecimiento (Dickinson y Martin, 1987). En un estudio retrospectivo llevado a cabo por Salyusarenko y col. (2013), se compararon los casos de 30 perros diagnosticados con osteopatía hipertrófica, encontraron recuento plaquetario aumentado y trombocitosis. También se encontró aumento de glóbulos rojos fragmentados (esquistocitosis), anisocitosis (células rojas de diferente tamaño) y pirexia (Salyusarenko y col., 2013). Lo anteriormente mencionado podría ser explicado por la sospecha de presencia de shunt pulmonar, en cuanto a la pirexia, esta refiere a el proceso inflamatorio de las lesiones óseas en curso (Thorsson, 2015).

Recientemente se propuso que la liberación de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y una circulación plaquetaria anormal podrían estar involucrados en la iniciación y progresión del cuadro (Withers y col., 2013). La hipótesis anteriormente planteada se basa en la premisa de la presencia de una reducción en la función pulmonar. PDGF y VEGF se forman cuando las plaquetas se agregan, estos factores de crecimiento están regulados por la hipoxia (Thorsson, 2015).

A el PDGF se le atribuyen la inducción de cambios como el aumento del flujo sanguíneo, edema, depósitos de colágeno e hiperplasia. Atkinson y Fox (2004) intentaron reproducir los cambios vistos en la OHP en ratas mediante la administración de PDFG por vía intravenosa sin éxito y Mitlak y col. (1996) observaron que la infusión intravenosa resultaba en aumento de la masa y de la resistencia ósea.

VEGF es un factor de crecimiento producido por tumores malignos de rápido crecimiento, esto promueve la formación de vasculatura que asegura la nutrición tumoral, a la vez que induce edema, hiperplasia vascular, proliferación fibroblástica y formación de nuevo hueso periosteal, como ocurre en los casos de OHP. Aunque se considera al PDGE como el principal factor de crecimiento involucrado en la patogénesis de la OHP, se ha reportado valores elevados de VEGF también producen cambios patológicos como son; edemas, hiperplasia vascular, proliferación fibroblástica y neoformación ósea a nivel del periostio (Thorsson, 2015).

En 2010 Toovey y Eisenhauer sugirieron que la patogénesis se debe a la activación crónica de macrófagos, esta puede ser inducida por irritación persistente o hipoxia, lo que llevaría a elevados niveles de factores de crecimientos y la formación de granulomas.

Las varias teorías muchas veces se superponen lo que sugeriría que la patogénesis de la osteopatía hipertrófica es compleja (Thorsson, 2015).



**Figura 2.**OHP en canino<sup>2</sup>; Pastor Australiano, 6 años, cojera de 6 semanas de evolución, con neoformación ósea periosteal en radio, cubito y metacarpianos del miembro anterior. Diagnóstico de OHP secundaria a neoplasia pulmonar.

---

<sup>2</sup> Fuente: Thrall, 2003.

Los signos clínicos reportados son; tumefacción de los cuatro miembros, que se presentan calientes, firmes y pueden ser dolorosos o no (Rodríguez y col., 1995; Johnson y Watson, 2007; Borin y col., 2011). Se suelen afectar las extremidades de forma bilateral (Rodríguez y col., 1995; Withers y col., 2013), aunque en algunos casos puede estar afectado un solo miembro (Rodríguez y col., 1995) dichos signos pueden aparecer de forma aguda o gradual, afectando el desplazamiento del animal. También se describe anorexia, hipertermia, claudicaciones y rigidez, a menudo con un impacto más negativo en la calidad de vida del paciente que los propios signos de la enfermedad primaria (Liptak y col., 2004; Borin y col., 2011).

Alteraciones hematológicas y en la bioquímica sérica como la anemia, neutrófilia, trombocitosis, leucocitosis, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, aumento de fosfatasa alcalina son frecuentemente observados (Withers y col., 2013; Ferreira y col., 2018).

La detección de un síndrome paraneoplásico permite el diagnóstico y el tratamiento eficaz de una neoplasia, mejorando así el pronóstico y calidad de vida del paciente (Ferreira y col., 2018).

El diagnóstico de la OHP se realiza por medio de radiografía y examen clínico (Thorsson, 2015). La radiografía es el método paraclínico más importante para diagnosticar la OHP. En estadios iniciales es posible evidenciar calcificación de la matriz cartilaginosa normal de las metáfisis distales de los huesos largos, una zona de calcificación temporal y esponjosa que no se remodela, esta zona se vuelve más espesa y con la evolución hay formación de hueso periosteal alrededor de la metáfisis y eventualmente las diáfisis (Bernardi y col., 2013).

Las radiografías de los miembros afectados por la OHP suelen evidenciar aumento de la densidad de tejido blando (Bernardi y col., 2013) y reacción osteogénica que se irradia hacia afuera en ángulo de 90 grados desde la corteza del hueso (Ogilvie y Moore, 2008). Cuando se identifica esta enfermedad corresponde indicar radiografía torácica, puede indicarse también una abdominal si corresponde. En cuanto al diagnóstico, la biopsia es definitiva pero la anamnesis, la clínica y radiografías pueden llevar al diagnóstico de OHP (Ogilvie y Moore, 2008).

Debe hacerse diagnóstico diferencial con osteomielitis bacteriana o fúngica, infarto óseo, tumores óseos o provenientes de tejidos blandos, hipervitaminosis A, reacciones periostales traumáticas, quistes óseos aneurismáticos, panosteítis y osteodistrofia hipertrófica. La OHP no ocasiona aumento de las opacidades medulares de la panosteítis, ni la línea metafisiaria radioluciente de la osteodistrofia hipertrófica. A diferencia de las anteriores OHP suele causar lesiones en los cuatro miembros sin afectar las articulaciones (Borin y col., 2011).

Es de destacar que la difusión metastásica de un tumor pulmonar a los huesos raramente produce claudicación (Ogilvie y Moore, 2008).

El tratamiento de la OHP consiste en la resección de las neoplasias y el tratamiento de las enfermedades crónicas que estén predisponiendo el proceso (Thorsson, 2015; Ogilvie y Moore, 2008; Grillo y col., 2007). En el perro el tratamiento de la OHP

depende de la enfermedad primaria, en muchos casos es sintomático y pueden usarse drogas antiinflamatorias para tratamiento paliativo (Cetinkayala y col., 2011).

La prednisolona ofrece una mejoría temporal de la sintomatología clínica y ofrece un alivio temporal, el uso de analgésicos, la vagotomía sobre el lado de la lesión pulmonar y la vagotomía cervical bilateral también se han descrito (Ogilvie y Moore, 2008).

Se sabe que el tratamiento adecuado para la OHP consiste en la resección quirúrgica del tumor (Borin y col., 2011) y que, una vez resuelta la enfermedad primaria, dependiendo de los factores predisponentes, es de esperarse una mejora clínicamente en un lapso de seis meses (Grillo y col., 2007). La resección quirúrgica de la masa tumoral pulmonar a menudo se asocia por lo general con una mejoría en la sintomatología clínica dentro de 3 a 5 semanas, los cambios radiológicos demoran más tiempo en desaparecer (Ogilvie y Moore, 2008).

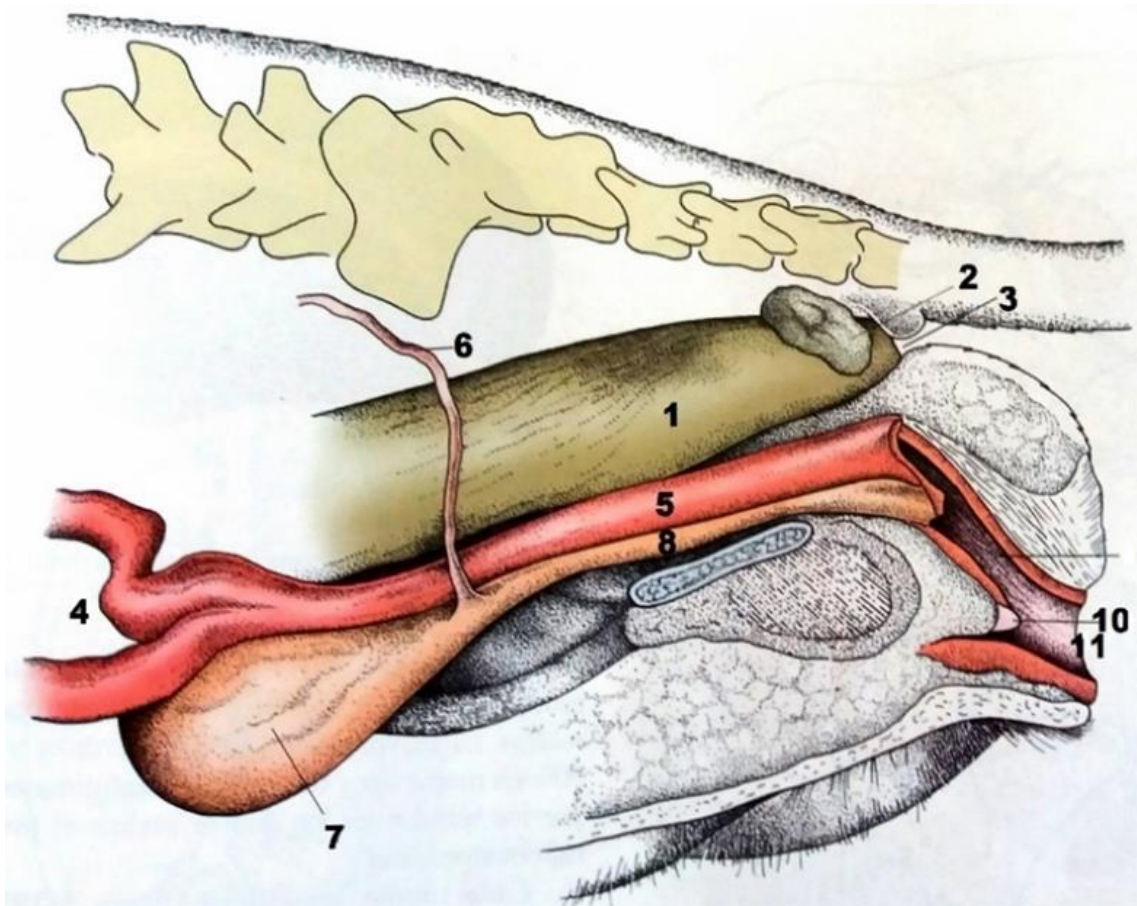
Teniendo en cuenta lo antes mencionado podemos decir que la enfermedad produce incremento del flujo periférico y proliferación perióstica a lo largo de la diáfisis de los huesos largos, por lo general comienza por los dedos y se extiende hacia proximal pudiendo alcanzar fémur y humero, puede afectar pelvis y costillas. Al comienzo ocurre proliferación de partes blandas, seguida por osteogénesis que progresa en ángulo de 90 grados desde la corteza (Ogilvie y Moore, 2008). Como mencionamos la neoformación ósea se produce en un engrosamiento cortical y el aspecto de la superficie perióstica es nodular o espiculada. En caso de encontrarse afectadas las articulaciones, las superficies óseas en los lugares que no están cubiertos por cartílago pueden verse aspearas y con grandes osteofitos pericondrales (Allan, 2003)

#### **4.4 Aparato Urinario:**

El aparato urinario está constituido por los riñones, uréteres, vejiga y uretra.

La vejiga es un órgano distensible de almacenamiento y, por tanto, no tiene tamaño, posición o relaciones constantes (Figura 3). Su epitelio es de tipo transicional. Cuando esta contraída descansa sobre los huesos púbicos (Dyce y col., 2010). La vejiga urinaria posee un vértice craneal, un cuerpo central y un cuello caudal. Dorsalmente, en el cuello de la vejiga, los uréteres, convergiendo, atraviesan la pared oblicuamente (Figura 4)

. Se encuentran justo en la profundidad de la mucosa y crean internamente unos bultos moderados denominados columnas ureterales que se pueden trazar caudalmente hacia la abertura de cada uréter en la vejiga. (Budras y col., 2007). Los pliegues ureterales continúan caudalmente desde las aberturas, uniéndose en la transición de la vejiga urinaria a la uretra. Es aquí donde se continúan los pliegues ureterales como la cresta uretral dorsal mediana que, en perros machos, se extiende hasta el colículo seminal y, en la perra, hasta el final de la uretra. El triángulo (Figura 5), está delimitado por las aberturas de los uréteres y la uretra se llama triángulo vesical (Dyce y col., 2010).

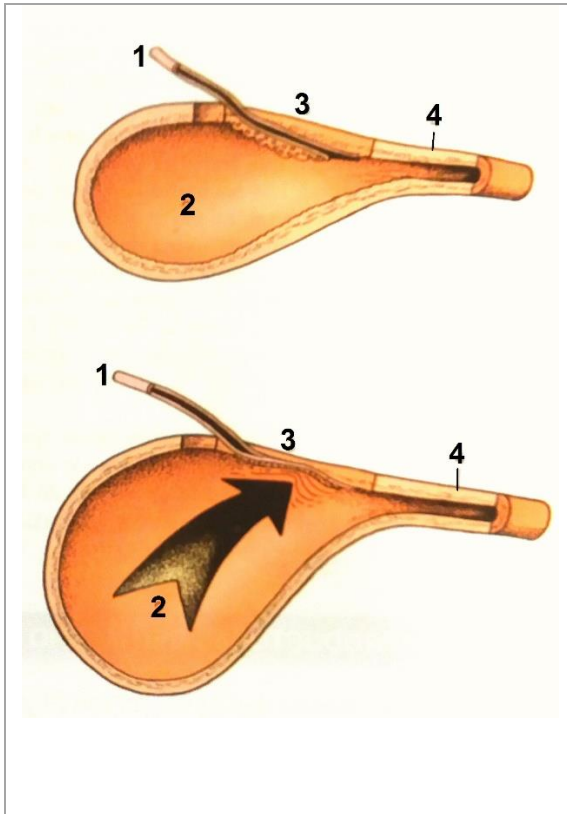


**Figura 3.** Órganos pélvicos de la perra <sup>3</sup>(vista lateral izquierda). 1, Recto; 2, saco anal; 3, ano; 4, útero; 5, vagina; 6, uréter; 7, vejiga; 8, uretra; 9, vestíbulo; 10; clítoris; 11, vulva.

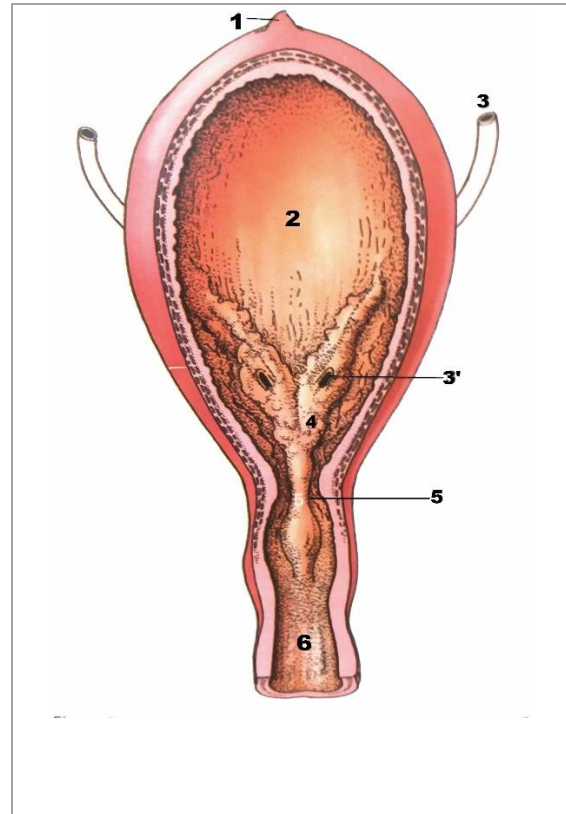
La pared de la vejiga tiene una capa de músculo liso, el músculo detrusor, que se contrae durante la micción y fuerza la salida de la orina. La organización principal de las fibras musculares vesicales es de forma circular, estas fibras le dan la propiedad de distensibilidad. Las fibras del detrusor toman una orientación espiral y longitudinal en la región del cuello, por lo que esta zona es menos distensible. Debido a que el detrusor es un músculo liso, tiene cierto grado de tono y contractilidad automática, aún en el caso de que esté desnervado (Fossum, 2009; Grauer, 2010).

<sup>3</sup> Fuente: Dyce, 2010.





**Figura 4.** Unión uretro-vesical<sup>4</sup>; por su pasaje oblicuo, el uréter se comprime a medida que aumenta la presión interna. 1, Uréter; 2, luz de la vejiga; 3, pared de la vejiga; 4, cuello de la vejiga.



**Figura 5.** Interior de la vejiga urinaria.<sup>5</sup> 1, cicatriz del uraco; 2, vejiga; 3 uréter; 3', orificio del uréter; 4, trigono de la vejiga; 5, cresta urinaria; 6, uretra.

La musculatura de la uretra funciona como un esfínter, evitando la salida de la orina durante la fase de almacenamiento. El cuello de la vejiga y la uretra proximal es de músculo liso que conforma el esfínter uretral interno. En la porción vecina de la uretra se encuentran capas de músculo estriado que forman el esfínter uretral externo (Fossum, 2009; Grauer, 2010). En el perro la parte proximal de la uretra forma parte del reservorio de orina y se expande a medida que se va llenando la vejiga, el límite funcional entre vejiga y uretra estaría entonces en el límite craneal del musculo uretral en esta especie (Dyce y col., 2010).

La vejiga esta inervada por fibras autónomas a través de nervios simpáticos, los hipogástricos y de nervios parasimpáticos, los pélvicos, siendo estos últimos los que inervan el musculo detrusor vesical. La inervación sensitiva está dada por el nervio pudendo. La irrigación de la vejiga dada principalmente por la arteria vaginal en la perra y la arteria prostática en el caso de los machos (Dyce y col., 2010).

<sup>4</sup> Fuente: Dyce, 2010.

<sup>5</sup>Fuente: Dyce, 2010.

#### 4.5 Carcinoma de células transicional

La mayor parte de los tumores de vejiga en el perro y el gato son malignos, primarios y de origen epitelial (Brown, 1992). El cáncer de vejiga representa aproximadamente el 2% de los tumores malignos en caninos (Mutsaers, 2003) y el CCT es el tumor más frecuente en vejiga urinaria (Knapp, 2000; Dupuy, 2005; Valli, 1995). En un estudio realizado por Weller en 1979, el 77% de los tumores primarios de vejiga en el perro eran de origen epitelial, siendo el carcinoma de células de transición el de presentación más frecuente. En otro estudio llevado a cabo por Norris y col. en 1992 de 115 perros con neoplasias en el tracto urinario inferior, el 97% de los tumores fueron malignos y de origen epitelial. Los tumores fueron más frecuentes en perros viejos con peso corporal mayor a 10 kg. (Norris y col., 1992). A su vez fue reportado por Valli y col. en 1995 en un estudio histopatológico de 110 casos de tumores de vejiga, uretra o ambos, que 107 correspondieron a carcinomas primarios y tres a tumores mesenquimáticos.

La Organización mundial de la salud describió el criterio para la estadificación de los tumores con el propósito de dividir el cáncer en categorías, este sistema surge dada la necesidad de lograr un diagnóstico objetivo de la extensión anatómica de la enfermedad visto que la supervivencia de los pacientes con neoplasia localizada es mayor a la de los que presentan enfermedad más allá del órgano primario (Owen y World Health Organization, 1980). Por eso hace casi ya 40 años se creó el sistema TNM como una guía útil para establecer pronóstico y tratamiento. El sistema evalúa la extensión del tumor primario; N- condición del linfonodos regionales; M- la presencia o ausencia de metástasis. A su vez T se subclasifica en T0, T1, T2, T3, T4 para describir la extensión de la lesión y N se subclasifica en N0, N1 y N3 de acuerdo a la localización de el o los linfonodos, así también como M se clasifica en M0, M1 y Mx (Owen, 1980). En la actualidad hay disponible una adaptación de este sistema para la estadificación clínica del cáncer de vejiga canino TNM (Tabla 1) (Fulkerson y Knapp, 2015).

En cuanto al carcinoma de células transicionales (CCT), la mayoría presentan elevada agresividad histológica, siendo tumores papilares infiltrativos de alto grado (Valli y col., 1995; Knapp, 2007; Knapp y col., 2014). Son carcinomas poco diferenciados, esto es que el tumor no se limita a la mucosa, sino que infiltra estructuras más profundas de la pared vesical como las capas basales de la mucosa y capa muscular (Martínez De Merlo y col., 2008). Es común la invasión de estructuras adyacentes como la uretra, los uréteres, la próstata, el útero o la vagina (Martínez De Merlo y col., 2008).

El CCT es el tumor vesical más común en los perros, afectando principalmente hembras entre 9 y 10 años. La etiología es multifactorial (Martins y col., 2012) y representan el alrededor del 1% de todas las neoplasias malignas publicadas del perro (Dupuy, 2005). La mayoría de los casos estos tumores son papilares infiltrativos de medio y alto grado (Valli y col., 1995; Mutsaers, 2003) y que muy a menudo se localizan en la región del triángulo (Knapp, 2009). Los factores de riesgo para desarrollar CCT identificados son: exposición a insecticidas tópicos para control de ectoparásitos, exposición a herbicidas, la contaminación atmosférica, la obesidad, el ser hembra, y la raza; terrier escocés que presenta 19 veces mayor probabilidad de padecer CCT que un perro mestizo (Dupuy, 2005). La relación hembra/macho es de 1.7:1 a 1.95:1 (Knapp y McMillan, 2013). Esto último podría deberse a que las hembras orinan con menos frecuencia, manteniendo por más tiempo el contacto de la pared vesical con

los agentes carcinógenos excretados por orina (Moore y Ogilvie, 2008). Siendo mayor aún el riesgo en animales castrados (Knapp, 2009; Knapp y McMillan, 2013). La alimentación con vegetales ha sido asociada a un bajo riesgo de desarrollar CCT en la raza canina terrier escocés (Knapp, 2009). La supervivencia media de los pacientes con este carcinoma es de 4 a 9 meses. (Rocha y col., 2000). Los factores que impactan negativamente en el tratamiento son estadio al momento del diagnóstico, localización anatómica que impida la cirugía, eficacia limitada de la quimioterapia con derivados del platino (Norris y col., 1992). En cambio, los factores que tiene una influencia favorable en el pronóstico del paciente son; una localización del tumor que permita la exéresis tumoral, que la uretra no esté involucrada y que el paciente sea de sexo masculino (Rocha y col., 2000).

Es frecuente en casos de CCT la presencia de hematuria, disuria, estranguria y polaquiuria. En algunos casos puede ser palpada en abdomen la masa vesical. (Ogilvie y Moore, 2008). Es menos frecuente encontrar claudicación, esta puede deberse a metástasis ósea u OHP (Knapp, 2009).

**Tabla 1:** Sistema de estadificación clínica del cáncer de vejiga canino TNM, Organización Mundial de la Salud.<sup>6</sup>

<b>T</b>	Tumor primario
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario
<b>T1</b>	Tumor papilar superficial
<b>T2</b>	Tumor que invade las paredes de la vejiga con induraciones
<b>T3</b>	Tumor que invade órganos vecinos (próstata, útero, vagina, canal pélvico)
<b>N</b>	Ganglio linfático regional (linfonodo iliaco interno y externo)
<b>N0</b>	Sin ganglio linfático involucrado
<b>N1</b>	Ganglio linfático regional involucrado
<b>N2</b>	Ganglios linfáticos regional y juxtaregional involucrados
<b>M</b>	Metástasis a distancia
<b>M0</b>	Sin evidencia de metástasis
<b>M1</b>	Presencia de metástasis a distancia

<sup>6</sup>Modificado de Owen LN. 1980. TNM Classification of Tumours in Domestic Animals. Geneva: World Health Organization. Fuente: Knapp y col, 2014.

Los CCT se localizan más a menudo en la región del trigono de la vejiga (Knapp, 2000; Martinez De Merlo y col., 2008), esta tendencia se debe, probablemente, a que la orina se deposita en esta zona por efecto de la gravedad, lo que conlleva la exposición crónica del epitelio urinario a las toxinas excretadas por la orina (Martinez De Merlo y col., 2008). Los hallazgos más frecuentes son una mucosa engrosada, lesiones papilares que pueden provocar una obstrucción parcial o completa de la vía urinaria (Knapp, 2000).

Puede presentarse como una lesión única o múltiple, proliferativa tipo papilar o como un engrosamiento difuso de la mucosa (Martinez De Merlo y col., 2008).

Fue reportado que el 78% de los perros con CCT tiene tumores T2 (invade la pared vesical), y 20% tiene tumores T3 que invaden órganos vecinos (Knapp and McMillan, 2013; Knapp y col., 2014). Knapp y McMillan en 2013 reportaron que en un 29% de los caninos machos afectados estaba implicada la próstata. Otro problema importante en los caninos con CCT es las metástasis a distancia. Con la implementación de mejores técnicas de control del tumor primario y un aumento en la sobrevida, la frecuencia de metástasis a distancia parece estar incrementada (Knapp y McMillan, 2013; Knapp y col., 2014), se presentan en un 20% de los casos diagnosticados y se asocian a un peor pronóstico para el paciente (Knapp y McMillan, 2013).

Los perros con carcinoma de células transicionales de vejiga tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones secundarias del tracto urinario y las bacterias implicadas están desarrollando resistencia al tratamiento con antibióticos (Fulkerson y Knapp, 2015).

Cuando se sospecha de un CCT está indicado realizar una ecografía de vejiga o cistografía de contraste (Knapp, 2009). La ecografía de vejiga debe ser realizada con las paredes distendidas y de ser necesario se debe instilar 4 a 8 ml de solución salina por cada kilogramo de peso vivo directamente en la vejiga mediante un catéter urinario, teniendo cuidado de no penetrar con el mismo los tejidos enfermos o la uretra (Knapp, 2009). La literatura científica menciona a la cistografía de doble contraste como el método más adecuado para identificar procesos tumorales intravesicales (Martins y col., 2012). 1Q

El diagnóstico definitivo de las neoplasias de vejiga caninas se hace mediante examen histopatológico de los tejidos (Mutsaers y col., 2003; Olgivie y Moore 2008). Estos pueden ser obtenidos mediante cistotomía, cistoscopia, biopsia mediante el uso de catéter, (cateterización traumática de la vejiga) (Knapp, 2009).

Se sospecha que el trasplante de células tumorales puede ocurrir durante la manipulación quirúrgica del tumor, por lo que se deben tomar precauciones para evitar diseminar células tumorales (Mutsaers y col., 2003). Está contraindicada la aspiración con aguja fina porque se la ha asociado con siembra de células cancerosas a lo largo del recorrido del muestreo (Olgivie y Moore, 2008).

El uso de cistoscopia permite la visualización directa y biopsia de la lesión (Nyland, 2002; Moore y Olgivie, 2008). La cistoscopia a mediante el uso de un fibroendoscopio por vía transuretral es la mejor alternativa para la confirmación del diagnóstico definitivo. Esta técnica permite la visualización directa, el cepillado para citología y la obtención de biopsias, presenta como limitante la imposibilidad de su uso en pacientes de pequeño tamaño, en donde se indica la cistoscopia percutánea video-asistida (Roovere y Alcoba, 2002).

Alrededor del 30% de los perros con CCT presentan células neoplásicas en la orina (Norris y col., 1992), pero puede ser difícil distinguirlas de células epiteliales reactivas asociadas a inflamación (Knapp, 2009). La observación de grupos de grandes células núcleo/citoplasma y variabilidad en la superficie nuclear, justifican el diagnóstico de la neoplasia (Roovere y Alcoba, 2002).

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otros tumores de vejiga como carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma indiferenciado, fibroma, rhabdomyosarcoma y otros tumores mesenquimales (Norris y col., 1992). Los carcinomas aparecen típicamente como masas que se expanden desde el trigono vesical y protruyen dentro del lumen de la vejiga. El engrosamiento localizado de la pared vesical puede indicar la presencia de una neoplasia (Norris y col., 1992).

Un estudio realizado por Henry en 2003 reporto que las pruebas de antígenos en orina son un método sensible, pero con el problema de que tienen una alta tasa de falsos positivos.

El CCT puede dar metástasis ósea, pero presenta baja prevalencia, las radiografías de ambos miembros pueden estar indicadas en los casos en los que se presente claudicación concomitante (Knapp, 2009).

El tratamiento del CCT constituye un desafío terapéutico debido al estado avanzado en el momento de su diagnóstico, su difícil resección quirúrgica y su resistencia al tratamiento quimioterápico convencional, por lo que el tratamiento se considera paliativo. Muchas veces se localizan a nivel del trigono vesical lo que complica el tratamiento debido a que la resección quirúrgica no es una opción ya que el carácter invasivo del carcinoma compromete el margen quirúrgico (Knapp, 2007). Además de esto muchos caninos parecen desarrollar CCT multifocal en vejiga (Knapp, 2009).

La exéresis tumoral debe realizarse con no menos de 2 cm de tejido sano circundante a la masa tumoral y de todo el espesor de la pared vesical (borde de seguridad) (Rovere y Alcoba, 2002). No es posible la escisión quirúrgica cuando se localizan en el trigono o en la uretra, en cambio los pacientes con tumores fuera de estas áreas, como por ejemplo en el ápex, son pacientes en los que la técnica correspondiente, una cistectomía parcial, podría estar indicada (Knapp, 2009).

En casos de tumores de región fúndica, es posible extirpar hasta un 80% de la vejiga y mantener la continencia (Rovere y Alcoba, 2002). La mayoría de las veces los tumores son de localización trigonal, en estos casos la cirugía no está indicada debido a que el fuerte carácter invasivo del carcinoma compromete el margen quirúrgico en la mayoría de los casos (Knapp, 2007). En estos casos la anastomosis ureterocolónica es una de las técnicas más citadas para la resolución. La cistectomía total y en oportunidades la parcial, requieren de técnicas de derivación urinaria. La derivación de la orina hacia el tubo digestivo (ureterocolostomía y trigonocolostomía) o el uso de un segmento intestinal aislado como conducto o reservorio (gastrocistoplastia, ileocecoplastia vesical o ureteroileostomía) son técnicas de medicina humana y traspoladas a la medicina veterinaria (Rovere y Alcoba, 2002).

Las complicaciones son elevadas y la sobrevida no excede los cinco meses (Knapp, 2009). Las técnicas de derivación urinaria han sido clínicamente evaluadas en humanos, todas están asociadas a absorción de constituyentes de la orina. La derivación a segmentos intestinales aislados puede tener efectos indeseados como la azotemia, hipocalcemia y acidosis. La ureterocolostomía provoca cuadros de diarrea, pielonefritis, azotemia, acidosis hiperclorémica y uremia, con las consecuentes alteraciones gastrointestinales y neurológicas (Rovere y Alcoba, 2002).

La cirugía ha sido usada en casos de emergencia o como paliativo para extirpar tumores no reseccionables en casos con obstrucción distal del tracto urinario (Knapp,

2009), catéteres de cistotomía prepúbica que realicen bypass han sido descritos (McMillan y col., 2012).

El tratamiento quirúrgico y la terapia de radiación son menos usados en caninos que el tratamiento farmacológico (Knapp y McMillan, 2013). Se ha evaluado la radioterapia de vejiga en perros con tumores de vejiga urinaria como opción terapéutica (Walker, 1987; Anderson, 2002), estudios reportan una tasa de supervivencia de 69% a 1 año y 23% a 2 años. Las complicaciones de la radioterapia como incontinencia, cistitis con poliaquiuria y estranguria disminuyen la calidad de vida del paciente (Walker, 1987; Anderson, 2002).

## **4.5 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO CCT**

### **4.6.1 AINES: Inhibidores de la ciclooxigenasa**

En 1977 Bennett A., relaciono las prostaglandinas (PG) y el cáncer, basándose en el hallazgo de concentraciones intratumorales de estas sustancias mayores que en el tejido sano circundante. Se sabe que las PG desempeñan en el proceso carcinogénico un papel promotor, ya que la reducción de sus niveles se asocia a una disminución de la carcinogénesis y por el contrario su incremento sostenido se asocia a un efecto facilitador de la aparición de tumores (Grau de Castro, 2005).

La frecuencia y gravedad de los efectos adversos producidos por los antiinflamatorios no esteroidales (AINES) limitan su uso en perros. Estos fármacos, en mayor o menor medida, inhiben a las ciclooxigenasas (COX). La ciclooxigenasa es una enzima, esta es responsable del metabolismo del ácido araquidónico y su conversión a prostaglandina H<sub>2</sub>, precursor de los prostanoides (PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>). Existen dos isoformas de la ciclooxigenasa, COX-1 y COX-2 (Lizárraga y col., 2001), con una homología del 60% y una afinidad y capacidad para convertir el ácido araquidónico a PGH<sub>2</sub> de rango similar (Hla y Neilson, 1992; Famaey y col., 1997). Tienen una homología del 90% en el sitio de regulación enzimática (Cryer y col., 1999). Ambas isoformas utilizan el mismo sustrato, el ácido araquidónico, de diferentes fuentes y a través de la misma reacción catalítica forman los mismos productos (Lizárraga y col., 2002), sin embargo, existen importantes diferencias estructurales que determinan la inhibición selectiva de las COX por algunos fármacos. Se cree que la inhibición de la COX-1 ocasiona los efectos adversos de los AINES y que el bloqueo de la COX-2 se relaciona con sus efectos terapéuticos (Lizárraga y col., 2001).

Se demostró que las células del carcinoma de células transicionales en la vejiga urinaria de perros expresan la COX-2, mientras que las células normales de la vejiga sólo expresan la COX-1 (Khan y col., 2000). Esto sugiere que la COX-2 podría estar involucrada en procesos de crecimiento y desarrollo del cáncer, por lo que los inhibidores selectivos de la COX-2 estarían indicados en el tratamiento de cierto tipo de tumores, como es el CCT (Lizárraga I y col., 2001).

Inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa (COX) e inhibidores COX-2 o combinaciones de estos han sido usados como terapia médica para el tratamiento de CCT (Chun, 1997; Knapp, 2000; Mohammed, 2003; Mutsaers, 2003). Los inhibidores COX han sido subsecuentemente usados en humanos donde se han encontrado resultados biológicos similares a los reportados en caninos (Dhawan y col., 2010).

Aunque el mecanismo de la acción antitumoral de los inhibidores COX no se sabe con exactitud, se ha determinado que, tanto en animales y humanos, estos producen apoptosis tumoral (Mohammed y col., 2002; Mohammed y col., 2006; de Groot y col., 2007; Dhawan y col., 2008).

La actividad enzimática determinante para la vía metabólica de las PG es la COX, dado que su actividad resulta limitante para la tasa de síntesis de los productos finales. De las dos isoformas de la COX, la COX-2 es la que desempeña un papel más importante en la etiopatogenia del cáncer (Koki y col., 1999; Vainio, 2001).

Los inhibidores de la COX-2 tienen efectos anti-proliferativos y pro-apoptótico. Existen pruebas experimentales que documentan el efecto inductor de la apoptosis (Masferrer, 2000; Mohammed y col., 2002) y es probable que este efecto sea incluso más importante que la inhibición de la proliferación (Masferrer, 2000).

La isoforma COX-1 se expresa constitutivamente en prácticamente todos los tejidos del organismo y se le atribuye un papel regulador en la homeostasis fisiológica, que incluye la citoprotección gástrica, la vasodilatación renal y la producción de prostanoïdes pro-agregantes y tromboxano en las plaquetas (DuBois y col., 1998), así como la homeostasis vascular (Vane y col., 1998).

Por el contrario, la isoforma COX-2 es inducible, lo que hace que sea prácticamente indetectable en la mayoría de los tejidos en condiciones basales, su expresión aumenta en respuesta a citocinas, factores de crecimiento y mitógenos (Vane, y col.; Castells y col., 2003).

Se ha evaluado la expresión de COX-1 y COX-2 mediante métodos inmunohistoquímicos en perros sanos y aquellos con carcinoma de células transicionales, determinando que los pacientes con cáncer sólo expresan la COX-2 en el epitelio de los tumores primarios y en las lesiones metastásicas (Martins y col., 2012) y además los receptores COX-2 no son expresados por el epitelio normal de la vejiga urinaria lo que es relevante ya que ha sido documentado que inhibidores COX producen remisión (Caswell, 2011).

El papel de la COX-2 en la neoangiogénesis se debe a un efecto regulador directo sobre la proliferación y apoptosis de las células endoteliales, además de un efecto indirecto mediado por la inducción de factores proangiogénicos como el VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) (Majima, y col., 2000). Resulta interesante que las PG derivadas de la COX-2 son capaces de inducir la síntesis y secreción de VEGF por parte de fibroblastos y macrófagos, y a su vez, el VEGF tiene la capacidad de inducir la expresión de COX-2 en las células endoteliales humanas (Grau de Castro, 2005).

La inhibición de la COX-2 también puede inducir apoptosis a través de la alteración de la producción de prostaglandinas y de la disminución de factores angiogénicos (Chan y col., 1998; Tsujii y col., 1998). Se sabe hoy día que los requerimientos estructurales para inhibir la COX-2 difieren de los necesarios para inducir apoptosis (Waskewitch y col., 2002).

Estos fármacos inducen apoptosis mediante mecanismos, tanto dependientes como independientes de la ciclooxigenasa. La inhibición de la COX-2 produce un aumento de ácido araquidónico que, a su vez, estimula la conversión de esfingomielina a ceramida, un mediador de la apoptosis (Sheng y col., 1998). Chan y col. postularon en 1998 que el efecto antitumoral de los AINES se debe al incremento de ceramida en la

célula, los AINES, al inhibir las acciones de las COX, elevan la concentración celular de ácido araquidónico, el cual estimula a la enzima esfingomielinasa neutral, que cataliza la conversión de esfingomielina a ceramida. Una importante función biológica de los esfingolípidos es su intervención en el destino celular, sus efectos sobre la regulación del crecimiento y de la muerte son muy complejos. La ceramida se ha referido como lípido supresor de tumores por su capacidad para la inducción de muerte apoptótica a la que las células tumorales son particularmente sensibles (Bieberich, 2008)

Los AINES son indicados como medicamentos contra el cáncer. Hay antecedentes de estudios sobre inhibidores COX como agente terapéutico único que incluían inhibidores COX no selectivos como el piroxicam y selectivos COX-2 como el deracoxib y el firocoxib (Knapp y McMillan, 2013; Knapp y col., 2013; McMillan y col., 2011). El piroxicam y algunos otros AINES poseen actividad antitumoral en perros (Johnson y col., 1997).

El piroxicam es el medicamento más comúnmente utilizado, permitiendo estabilizar la enfermedad en la mayoría de los casos y un promedio de supervivencia de 181 días (Knapp y col., 1994). Se cree que su mecanismo de acción no consiste en un efecto citotóxico directo, sino que induce remisión tumoral disminuyendo los niveles de prostaglandina-E2 (PGE2) (Dupuy, 2005). Una ventaja de estos es la buena aceptación de los propietarios de los pacientes por tratarse de un tratamiento antitumoral oral de bajo costo y con bajo riesgo de efectos secundarios (Dhawan y col., 2010). Como fue reportado por Knapp y col. en 1994, la administración de piroxicam a una dosis de 0.3 mg/kg oral cada 24h a 34 perros con CCT en la vejiga urinaria, determinó la remisión total en 2 pacientes, mientras que en 4 pacientes la remisión fue parcial, otros 18 permanecieron estables y en 10 la enfermedad fue progresiva. La supervivencia media de todos los perros fue de 181 días. Seis animales tuvieron irritación gastrointestinal y dos tuvieron necrosis papilar renal.

#### **4.6.2 Quimioterápicos**

El CCT es un tipo de tumor que responde mal a la quimioterapia. El tratamiento quimioterápico estaría indicado en tumores en los cuales no se puede realizar una resección completa del mismo o cuya resección no es factible, como en casos de localización trigonal o uretral (Dupuy, 2005; Abbo y col., 2010; Knapp y col., 2014). Hay estudios que usan un protocolo basado en un solo agente quimioterápico como cisplatino, carboplatino, mitoxantrona, adriamicina y actinomicina D (Dupuy, 2005).

La mitoxantrona (al igual que la doxorubicina) es un antibiótico (antracina), con una actividad anticancerosa basada en la inhibición de la síntesis de ácido nucleico (ADN y ARN) (Dupuy, 2005; Ogilvie y Moore, 2008). A diferencia de la doxorubicina, la mitoxantrona produce un menor número de radicales libres, lo que se traduce en una menor cardiotoxicidad (Ogilvie y Moore, 2008). Dupuy (2005) reporta no haber encontrado referencias de la cardiotoxicidad de la mitoxantrona en perros a las dosis normalmente utilizadas, es más resalta que algunos trabajos dicen que no se ha descrito. La mitoxantrona se administra por vía intravenosa (IV), la dosis estándar es de 5,5mg/m<sup>2</sup> en perros de menos de 10kg, se administra cada 3 semanas. Esta droga no causa reacciones alérgicas, tiene menor toxicidad que la doxorubicina y su eficacia en el CCT es moderada (Ogilvie y Moore, 2008).



En un estudio con 55 perros con CCT de la vejiga urinaria se establece un protocolo de piroxicam a 0.3 mg/kg oral cada 24 horas y de mitoxantrona a 5mg/kg IV cada 21 días por 4 tratamientos con un tiempo medio de supervivencia de 359 días (Henry y col., 2003), esto contrasta con los 181 días del tiempo de supervivencia al utilizar únicamente el piroxicam (Knapp y col., 1994).

El cisplatino, cis-diamino-dicloroplatino II, admite las vías endovenosas y la intracavitaria, tiene un mecanismo de acción similar al de otros agentes alquilantes y metales pesados, se une al ADN causando entrecruzamientos. Por vía endovenosa menos del 50 % es excretado por la orina a las 24 a 48 horas. Este agente causa mielosupresión, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, alopecia y vomito. Es efectivo para el tratamiento de carcinomas y sarcomas (Ogilvie y Moore, 2008).

El cisplatino (Cisp) ha sido utilizado solo o asociado con otras drogas, en particular para el tratamiento del CCT (Rovere y Alcoba, 2002). El cisplatino se une al ADN causando entrecruzamientos (Ogilvie y Moore, 2008). La dosis recomendada es de 50 a 70 mg/m<sup>2</sup> por vía IV, realizando de 4 a 6 ciclos con un intervalo de 3 a 4 semanas (un mes) (Brown, 1992; Rogers y Walker, 1994; Couto, 1995). Se debe instaurar un tratamiento previo con solución salina 12 horas antes del cisplatino para evitar efectos nefrotóxicos, y administrarlo conjuntamente con la perfusión de solución salina y manitol (Couto, 1995). También se ha reportado con fluidoterapia salina 18,3ml/kg/hora, 3 horas antes y una hora después de la administración (Ogilvie y Moore, 2008). El furosemide también se indica 30 minutos antes del cisplatino y se repite al finalizar el tratamiento, continuando por 12 horas más la perfusión de la solución salina (Brown, 1992).

En un estudio, sobre 18 caninos con CCT, se administró cisplatino a razón de 60 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días por vía IV, obteniéndose como resultado 3 pacientes con remisión parcial, 4 con enfermedad estable, 9 con enfermedad progresiva y 2 que debieron ser eutanasiados. Las complicaciones observadas, asociadas con la terapia fueron: convulsiones, nefrotoxicidad y desarrollo de falla renal (Chun y col., 1996). En un estudio retrospectivo (1990-1996) llevado a cabo por Rocha y col. en 2000, se evaluaron los registros de tratamiento de 25 caninos con cáncer inoperable en el trígono de la vejiga, que habían sido sometidos a uno de estos 3 tratamientos, el tratamiento fue elegido según la preferencia del médico veterinario tratante: a) cisplatino b) carboplatino c) cisplatino o carboplatino en alternancia con doxorubicina o con mitoxantrona. Los resultados reportados son que el CCT fue el tumor más frecuente (88%, n=22), seguido por carcinoma no diferenciado (8%, n=2) y carcinoma de células escamosas (4%, n=1). La sobrevivencia fue significativamente mayor en hembras castradas que en machos castrados, 358 días versus 145 días. Los perros que recibieron tanto doxorubicina o mitoxantrona junto a derivados del platino (cisplatino o carboplatino) vivieron significativamente más que aquellos que solo recibieron cisplatino o que solo recibieron carboplatino, esto es 358 días versus 132 (Rocha y col., 2000).

El carboplatino, agente alquilante con reconocida mielosupresión se emplea para el tratamiento de carcinomas, se ha usado para el tratamiento del CCT a dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> por vía IV, cada 21 días (3 semanas) la administración es IV diluida en solución de dextrosa 5% (Ogilvie y Moore, 2008). Los resultados obtenidos sin embargo han sido poco efectivos (Knapp, 1997). Al respecto, Chun y col. (1997) realizaron un ensayo clínico utilizando igual protocolo para el tratamiento de CCT en vejiga, sobre un total de 14 caninos con CCT, obteniendo el siguiente resultado; 11 animales con

enfermedad progresiva, 1 estable y 2 que debieron ser sometidos a eutanasia por los efectos tóxicos de la terapia.

La doxorubicina (Doxo) es un antibiótico antitumoral que inhibe la síntesis de ADN y ARN, su posología es de 1mg/kg IV cada 3 semanas (Ogilvie y Moore, 2008). Puede ser de utilidad cuando el tratamiento es combinado con la resección quirúrgica del tumor. Debe ser administrado cuidadosamente por vía intravenosa (IV), siempre en forma lenta se recomienda por lo menos 20 min, puesto que la administración rápida produce ansiedad, urticaria y probablemente anafilaxia. La dosis es de 30 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días (Brown, 1992; Couto, 1995). Dosis superiores pueden provocar enterocolitis hemorrágica y a los 240 mg/m<sup>2</sup> acumulados existen alto riesgo de presentación de fallas cardíacas (Hameau y col., 2018).

El 5-fluorouracilo (5-FU), antimetabolito pirimidina que interfiere con la síntesis de ADN con reconocida neurotoxicidad (Ogilvie y Moore, 2008), se ha reportado el uso para el tratamiento de carcinomas en vejiga por distintas vías. Se recomienda la dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> por vía IV y hasta 300 mg/m<sup>2</sup> por la vía intravesical, en ambos casos en forma semanal y diluido en dextrosa al 5%. Por la vía intracavitaria la droga se deja durante unos 45 minutos y se retira luego por lavado de la cavidad con dextrosa al 5% (Couto, 1995).

La ciclofosfamida (CFA), es un agente alquilante que impide la división celular, es uno de los tratamientos quimioterápicos más usados en medicina veterinaria, ya sea por vía oral o IV en el tratamiento de linfomas y sarcomas (Ogilvie y Moore, 2008). Puede emplearse en carcinomas por vía oral a una dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>, cuatro veces por semana o en régimen de días alternos. Por vía IV se administran 200 mg/m<sup>2</sup> como única dosis o semanalmente. Esta droga puede provocar cistitis por sus metabolitos tóxicos, presentando hematuria, polaquiuria y disuria. La toxicidad aumenta en los tratamientos crónicos con dosis altas e intermitentes. Los efectos urotóxicos se controlan administrándola en forma oral y fraccionada (Brown, 1992; Couto, 1995). También la cistitis hemorrágica inducida por la CFA puede controlarse manteniendo buen consumo de líquidos, micción frecuente, dosis matinales y el uso de furosemide 2mg/kg durante la administración, si se presentase la cistitis de todas formas se recomienda suspender el tratamiento y cambiar de agente (Ogilvier y Moore, 2008).

La vincristina (Vinc), un alcaloide vegetal (alcaloide de la vinca) que detiene la metafase celular, también se indica en el tratamiento de los carcinomas vesicales (Ogilvie y Moore, 2008). Se emplea en dosis de 0.5 a 0.7 mg/m<sup>2</sup>, aunque también se citan dosis de hasta 1 mg/ m<sup>2</sup>. Debe administrarse en goteo junto a fluidoterapia con solución de dextrosa al 5% (Brown, 1992; Couto, 1995). Pude causar neurotoxicidad con parestesia y en el caso de extravasación puede ocasionar necrosis tisular, la cual debe tratarse con paños calientes en infiltración salina de la zona y dexametasona (Ogilvie y Moore, 2008).

La Vinblastina ha sido usada en el tratamiento de humanos con CCT y tiene potente acción anti-proliferativa contra las células del CCT in vitro. El uso de vinblastina como opción terapéutica para el tratamiento de CCT resulto en remisión del 35% de los perros y en enfermedad estable en el 50% en un estudio llevado a cabo por la universidad de Purdue. El tratamiento fue realizado a 3.0 mg/m<sup>2</sup> IV cada 2 semanas, con una media sobrevivida del paciente 147 días (28 a 476 días). Además 27 de los 28 perros del ensayo no presentaron efectos adversos relevantes (Knapp y col., 2014).

Un fármaco estudiado para su uso intravesical en caninos es la mitocina C (agente alquilante), esta droga ha sido evaluada en humanos con CCT superficial, tiene un 50% de respuesta efectiva, donde no se observa toxicosis a las dosis intravesicales recomendadas (Abbo y col., 2010). La dosis máxima tolerada reportada por Abbo y col., 2010, en su ensayo clínico es de 700mg/ml durante 2 días consecutivos

El uso de drogas inhibidoras Cox potencia la actividad quimioterápica de agentes como el cisplatino en perros, esto se ha visto en múltiples estudios e incluso en ensayos aleatorios (Knapp, 2000; Knapp, Glickman, Widmer, y col., 2000; Knapp y col., 2013; Mohammed y col., 2003). El tratamiento con mayor porcentaje de perros en remisión es el cisplatino combinado con el piroxicam, esta combinación presenta una toxicidad renal inaceptable, por lo que este tratamiento no es recomendable (Chun, 1996)

Se ha reportado la administración conjunta de las drogas mencionadas (Cisp+5-FU, 5-FU+CFA, Vinc+Doxo+CFA) como adyuvante o no del tratamiento quirúrgico. Se recomienda la administración de estas drogas semanas antes de la cirugía e incluso durante la misma, con el objeto de combatir la diseminación de células cancerígenas (Brown, 1992; Couto, 1995).

Como único agente, el piroxicam puede ser usado como paliativo en casos de CCT (Knapp, 1994). La dosis usada en caninos es de 0.3 mg/Kg de peso vivo, oral cada 24 horas (Knapp, 2009). Dos grupos, cada uno con ocho caninos diagnosticados con CCT, fueron sometidos a dos modalidades terapéuticas, tratamiento con piroxicam (0.3 mg/Kg, vía oral, cada 24 hs.) y cisplatino (60 mg/m<sup>2</sup>, IV, cada 21 días). Los resultados obtenidos fueron 2 remisiones completas, 4 remisiones parciales y 2 enfermedades estables con el primero de los tratamientos, y 4 enfermedades estables y 4 progresivas al recibir cisplatino (Knapp, Glickman, Widmer y col., 2000). Se ha determinado que el inhibidor COX-2 firocoxib mejora la eficacia del cisplatino en perros con CCT, de forma similar a lo reportados para inhibidores COX no específicos (Knapp y col., 2013). El mecanismo no está completamente dilucidado, pero parece ser que los inhibidores COX-2 aumentan la capacidad de las células tumorales de sufrir apoptosis. El uso conjunto Cisplatino y firocoxib como tratamiento para CCT resulta en la remisión del 57% de los perros y en enfermedad estable en el 20%. Esta reportado que la sobrevida es mayor cuando se administraba cisplatino/firocoxib (186 días) que cuando se administra cisplatino solamente (87 días) (Knapp y col., 2013).

La investigación de laboratorio nos ha proporcionado una lista creciente de sustancias con potencial quimiopreventivo, esto es el uso farmacológico orientado a impedir o enlentecer el proceso carcinogénico y la aparición clínicamente detectable, como vegetales, inhibidores de la síntesis de poliaminas, retinoides, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y sus más recientes sucesores, los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX-2) denominados COXIB (Grau de Castro, 2005).

En una prueba aleatoria llevada a cabo para determinar en qué medida el inhibidor COX-2 firocoxib podría aumentar la actividad antitumoral del cisplatino para el tratamiento de CCT canino al mismo tiempo de no aumentar la toxicidad renal, el 67% de los pacientes con CCT tratados con firocoxib únicamente, y un 91% de los tratados con firocoxib conjuntamente con cisplatino tienen una mejora significativa de su calidad de vida después de 6 semanas de tratamiento (Knapp y col., 2013). Las tasas de remisión son menores del 20% cuando el tratamiento es realizado con un agente

único y en cambio son de entre 50-70% cuando se realiza una terapia quimioterápica junto a un inhibidor COX. Los agentes derivados del platino parecen tener mayor acción contra el CCT especialmente asociados a inhibidores COX (Knapp, 2000; Knapp, Glickman, Widmer, y col., 2000; Knapp y McMillan 2013; Knapp y col., 2013).

Como alternativa terapéutica antitumoral esta la administración de agentes inmunogénicos. La inmunoterapia a través del empleo del bacilo de Calmette-Guerin (BCG) ha sido usada y se ha reportado con efectos beneficios en medicina humana para el tratamiento de tumores superficiales de vejiga. La administración de BCG en la vejiga de perros previamente sensibilizados provoca un cuadro de cistitis. La BCG activa, moviliza poblaciones de macrófagos que actúan sobre las células cancerosas, en forma mediada por la liberación linfocitaria de factores activadores de macrófagos (interleuquinas, interferón, factor de necrosis tumoral a y b) (Gorman, 1997).

## **5. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

- Describir un caso clínico de Osteopatía hipertrófica paraneoplásica canina, secundario a tumor de células transicionales en vejiga urinaria, diagnosticado en el Hospital de la Facultad de Veterinaria UdelaR.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Profundizar conocimientos sobre osteopatía hipertrófica paraneoplásica.
- Discutir su tratamiento y pronóstico.
- Evaluar las distintas opciones terapéuticas utilizadas en la actualidad.

## **6. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **6.1 Caso clínico**

El 27 de abril de 2015 llega a consulta al Centro Hospital Veterinario de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de la Republica (UdelaR), una perra, raza cruce pastor alemán, castrada, 28.5kg de 10 años de edad. La paciente llamada Heidi fue ingresada con el número de registro interno 596/15 en su historia clínica. La misma había sido referida por un médico veterinario particular al hospital de la Facultad de Veterinaria por un cuadro de hematuria de cuatro meses de evolución.

En la anamnesis se recabó la siguiente información; en cuanto a lo sanitario el animal no estaba vacunado y la última desparasitación había sido hace tres meses. Convivía en un galpón con otra perra, cría de la misma y una gata castrada. Su alimentación era a base de comida casera. El propietario no señala patologías previas.

### **6.2 Evaluación del Paciente**

De la exploración clínica del animal se recogieron los siguientes datos; temperatura rectal de 38,4 °C, frecuencia cardíaca de 80 latidos por minuto, frecuencia respiratoria

de 38 respiraciones por minuto, tiempo de llenado capilar menor a un segundo, mucosa conjuntiva hiperémica, y ganglios linfáticos submaxilares y retrofaríngeos normales, los ganglios inguinales ligeramente aumentados de tamaño. El animal presentaba falsa xifosis y dolor a la palpación presión en la zona de proyección de los riñones, revelando la palpación abdominal una tumoración no dolorosa.

Durante el examen clínico se observó un aumento del grosor de las extremidades con zonas de tumefacción no dolorosas, de consistencia firme a dura, en el tercio distal (Figura 6). Se solicitaron estudios colaterales, radiografía de tórax y de miembros anteriores, y ecografía abdominal. Así como bioquímica sanguínea, para evaluar calcio, fosforo, urea y creatinina.

### **6.3 Estudios paraclínicos**

Se realizaron radiografías de tórax y de ambos miembros anteriores, en las proyecciones dorsal – palmar y latero – lateral con un equipo VetterRems 100. En la primera evaluación el caso se utilizaron películas marca Kodak y procesador automático SRX-101A, y posteriormente en las de control se utilizó un digitalizador marca Kodak DirectView, Sistema Classic CR Carestream. A su vez se realizaron dos controles ecográficos abdominales con equipo fijo de ultrasonografía marca Toshiba Nemio MX, el primero a los 4 meses de iniciado el tratamiento (18 de agosto de 2015) y el segundo aproximadamente dos años después (02 de marzo de 2017). En el momento de la última ecografía también se tomaron radiografías de los miembros y de tórax. Se realizó fibroscopía transuretral a los solos efectos de tomar muestras de la neoformación vesical, para la cual se utilizó un fibroscopio flexible de 5 mm marca Olympus. Las biopsias se remitieron para su estudio histopatológico.

Inicialmente se evaluaron los niveles de urea, creatinina, calcio y fosforo en el laboratorio de análisis clínicos del Centro Hospital Veterinario. Posteriormente se hicieron sucesivos estudios de funcional hepático, hemograma, funcional renal y orina, para controlar el estado de la paciente.

### **6.4 Resultados**

En el examen radiográfico se encontraron evidencias de OHP, se observó la presencia de neoformaciones óseas periostales simétricas de patrón mixto a lo largo de las diáfisis de los huesos largos. En la posición antero-posterior de los miembros torácicos, ambos miembros se encontraron signos radiológicos de inflamación en tejidos blandos a nivel de carpos (reacción del tejido blando), reacción perióstica con neoformación ósea de patrón mixto a nivel de metáfisis distal de cúbito y radio y laminar en diáfisis de metacarpos, con mayor compromiso del miembro anterior derecho. (Figura 7). En radio y cubito el patrón era predominantemente laminar en diáfisis distal y espiculado en metáfisis. Los metacarpianos también estaban afectados presentando patrón laminar.

En la evaluación inicial radiológica lateral derecha del tórax no se observaron alteraciones (Figura 8) no se observaron estructuras nodulares compatibles con neoplasia pulmonar o alteraciones óseas de la parrilla costal.

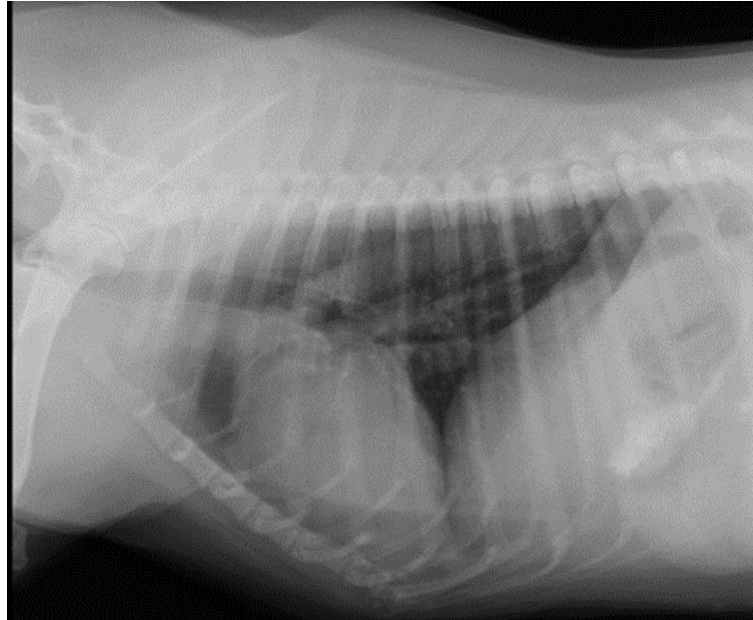
El estudio ultrasonográfico abdominal evidenció a nivel de la pared ventral del cuerpo de la vejiga una masa de 8,2 x 6,5 cm aproximados; heterogénea de bordes irregulares, e irrigada; se encontró señal Doppler (Figura 9), que ocupaba parte de la luz de la vejiga sin afectación del triángulo vesical (Figura 10). Los riñones presentaban tamaño y eco estructura conservada acorde a la edad del paciente. No se encontraron alteraciones en otras estructuras.



**Figura 6.** Fotografía de la paciente. Se observa tumefacción del tercio distal de los miembros.



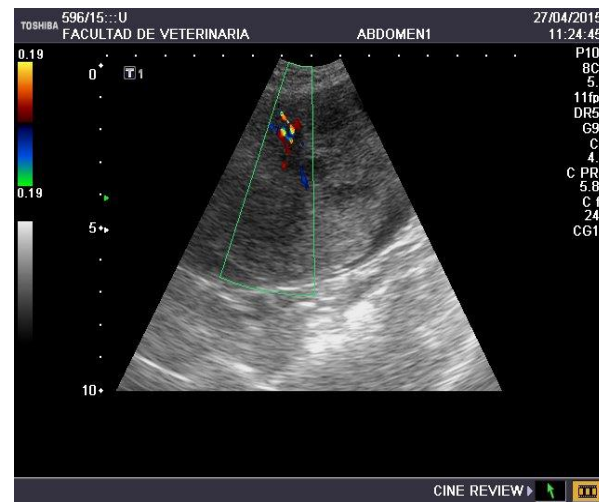
**Figura 7.** Primer estudio Radiográfico: Se observa inflamación de tejidos blandos con neoformación ósea subperiosteal mixta en metacarpos y tercio distal de cubito y radio, compatible con osteopatía hipertrófica.



**Figura 8.** Radiografía de tórax lateral derecha. No se observan estructuras compatibles con neoplasia pulmonar o alteraciones óseas de la parrilla costal.



**Figura 9.** Primera ecografía vesical. Se observa neoformación heterogénea, con bordes irregulares, de 8,2 x 6,5 cm ocupando casi la totalidad de la luz del órgano, no afectando el triángulo vesical.



**Figura 10.** Presencia de señal Doppler; Se observa señal doppler en la primera ecografía vesical.

Se confirma el diagnóstico presuntivo de CCT mediante histopatología. Se remitieron a un laboratorio especializado 6 muestras de vejiga tomadas por medio de fibroendoscopio por vía transuretral, con visualización directa de la masa tumoral. La

histopatología confirmó un carcinoma de células transicionales. En todas las muestras se observó la capa mucosa, se visualizó el epitelio de revestimiento vesical con aumento de espesor de todas sus capas, las cuales invadían la submucosa en 2 de las muestras. Las células neoplásicas eran ovoides a poliédricas, con moderado citoplasma eosinófilo, levemente vacuolado, de bordes bien nítidos y núcleo grande, redondo e hipercromático. Se visualizó dilatación quística en algunas de las glándulas.

Cuando se realizó control ecográfico a los 4 meses (Figura 11), habiéndose realizado los sucesivos tratamientos quimioterápicos, se apreció una franca reducción en su tamaño. Se vio masa vesical de 4 x 3 cm que no mostró cambios estructurales en el aspecto ecográfico, localizada en la región ventral derecha del cuerpo de la vejiga y no involucrando al trigono vesical. La pared contigua se encontró algo irregular y a nivel de contenido se evidenció escaso sedimento celular. No se observó linfadenopatías evidentes o cambios en el resto de la cavidad abdominal respecto al estudio anterior.



**Figura 11.** Control ecográfico (18/8/2015), casi a 4 meses del comenzado el tratamiento. Masa tumoral de 4,04 x 3,07 cm.

En la ecografía realizada a los 23 meses del diagnóstico se observó la vejiga con pared delgada y moderada cantidad de sedimento celular en su contenido. A nivel de la pared derecha, masa hipoecoica irregular de 1,8 x 1,5 cm aproximadamente (Figura 12). En el resto del abdomen no se observaron linfadenopatías ni otras alteraciones.





**Figura 12.** Ecografía de control a los 23 meses del diagnóstico, donde se observa disminución franca del tamaño de la masa vesical

El control radiográfico fue realizado junto al ecográfico y mostró lesiones periósticas en distal de miembros anteriores con aspecto más liso, radiodenso y con disminución del tejido blando circundante, sugerente de un estado de inactividad perióstica (Figura 13). En la radiografía torácica no se evidenciaron alteraciones (Figura 14). Los exámenes iniciales de bioquímica sanguínea, así como los sucesivos exámenes de laboratorio, se encontraron dentro de los valores de referencia para la especie, a excepción de la urea y la creatinina que se vieron aumentados una vez comenzada la quimioterapia (Tabla 2), y la Fosfatasa alcalina sérica (FAS) que normalizo sus valores durante el tratamiento.



**Figura.13.** Radiografía de control de los miembros anteriores a los 23 meses del diagnóstico. Estado de inactividad perióstica.



**Figura. 14.** Radiografía de control de tórax a los 23 meses del diagnóstico. No se observan alteraciones.

## 6.5 Tratamiento

Después del diagnóstico de OHP y de la masa tumoral vesical, se prescribió firocoxib un AINES en comprimidos, en dosis de 5 mg/kg (113mg) cada 24 horas durante la totalidad del tratamiento y se comenzó con tratamiento quimioterápico una vez confirmado el CCT.

Se optó por el uso de cisplatino, a una dosis de 37 mg vía intravesical (60 mg/ m<sup>2</sup>). Se debió realizar el tratamiento en 2 ciclos debido a alteraciones en los valores en la bioquímica sanguínea de la paciente después de la tercera sesión quimioterápica (tabla 2). El primer tratamiento quimioterápico fue el 21 de mayo de 2015, realizándose 3 tratamientos en el primer ciclo y 2 en el segundo. el intervalo entre los tratamientos correspondientes a un ciclo fue de un mes. El segundo ciclo comenzó el 1 de octubre de 2015, después de un receso de aproximadamente 9 semanas.

La última sesión de quimioterapia se realizó a los 6 meses y medio del diagnóstico del tumor de células transicionales (5/11/2015). El firocoxib se indicó cada 24hs hasta el 22 de marzo de 2017, cuando por alteraciones digestivas se indicó cada 48 horas. Después del control de 4 de mayo 2017 se perdió contacto con el propietario de la paciente.

El ultimo control fue a los 23 meses del diagnóstico, sin síntomas urinarios ni locomotores y con el relato del propietario de que durante todo este tiempo estuvo muy bien de salud. No se sabe con exactitud la fecha, pero el propietario relato que la paciente murió por una patología no relacionada (miasis) varios meses después del último control.

**Tabla 2.** Resultados de la paciente durante el transcurso del tratamiento: Resultados de urea, creatinina y fosfatasa alcalina (FAS).

	28-4-2015	18-6-2015	13-7-2015	10-8-2015	18-9-2015	28-10-2015	27-11-2015	VALORES DE REFERENCIA
<b>Urea</b>	49.62	119.45	94.47	136,98	83.59	94.45	124.82	21.42-64.28 mg/dl
<b>Creatinina</b>	1.01	1.40	1.26	2.3	1.6	1.7	1.7	1.0-2.0 mg/dl
<b>FAS</b>	-	121	109	59	-	75	75	17 -111U/l

## 7. Discusión

Este es el primer caso clínico registrado de Osteopatía hipertrófica secundario a CCT y diagnosticado imagenológicamente en el Hospital de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de la República.

Como se mencionó anteriormente, la OHP es una enfermedad poco común en medicina veterinaria, descrita como enfermedad de caninos de gran porte frecuentemente asociada a patologías intratorácicas como las neoplasias (Bernardi y col., 2013). Pese a que no se hizo un relevamiento de historias clínicas, se sabe que la casuística en el Centro Hospital Veterinario de Facultad de Veterinaria es extremadamente baja.

En los casos previamente diagnosticados en el Centro Hospital Veterinario la OHP de los pacientes fue secundaria a un proceso intratorácico, esto concuerda con lo planteado por varios autores, esto es que la mayoría de los casos de OHP canina se dan como respuesta a una enfermedad intratorácica, más frecuentemente una neoplasia pulmonar primaria o metastásica (Johnson y Watson, 2007; Lenehan y Fetter, 1985; Withers y col., 2013). Sin embargo, también fue planteado que puede estar asociada a patologías extratorácicas (Lenehan y Fetter, 1985; Rodríguez y col., 1995; Peteers y col., 2001; Schulz, 2007; Grillo y col., 2007; Palumbo y col., 2012; Withers y col., 2013; Correa-Salgado y Giraldo-Villegas, 2014), como ocurre en este caso que es secundario a un CCT en vejiga urinaria.

La edad del paciente, 10 años, coincide con la edad de aparición informada por varios estudios, esto es lo esperado dado que, a edades avanzadas, los animales suelen tener mayor predisposición al desarrollo de tumores y secundariamente a la aparición de OHP (Withers y col., 2013). El sexo de la paciente se ha reportado como factor de riesgo para CCT (Knapp, 2009). Un estudio retrospectivo caso control con 30 perros que padecían osteopatía hipertrófica y 101 controles llevado a cabo por Salyusarenko y col. (2013) reportó la edad promedio de aparición de OHP en 8.5 años.

No hay clara predisposición racial en cuanto a la OHP, pero Salyusarenko y col. en 2013 encontraron que podrían estar los perros Bóxer más predispuestos a presentar OHP, dado que tienen mayor predisposición a padecer cáncer de pulmón y de hueso. Por su parte, Bernardi y col. (2013) también mencionan que los perros Weimaraner podrían tener predisposición genética. La paciente era una perra cruce pastor alemán de tamaño mediano y con un peso que fluctuó durante el tratamiento entre 28.5 kg-33kg, cercanos a los 31,1kg de media reportados por Withers y col. (2013), esto se ajusta a su vez a lo reportado por la mayoría de los autores que caracterizan a la OHP como una enfermedad de caninos de gran porte.

La paciente presentaba afectados sus 4 miembros como fue reportado por Borin y col. en 2011 y Withers y col. en 2013 que reportaron que esto sucedía en 15 de 26 caninos de su estudio retrospectivo de 30 casos durante un periodo de 12 años. Withers y col., también reportaron que solamente 6 de 30 caninos presentaron hipertermia en la zona, esto concuerda con lo encontrado en esta paciente la que no presento hipertermia alrededor de los miembros afectados. En este caso, contrario a lo que plantea (Borin y col. 2011; Rodríguez y col. 1995; Bernardi y col., 2013 y Cetinkayala y col., 2011) no se encontró dolor a la palpación ni alteración en la función, es más, no fue este el motivo de consulta que trajo al paciente a consulta, sino que fue la hematuria consecuente a la neoplasia. Sobre lo anterior un dato interesante es que Withers y col. (2013) relatan que el dolor a la palpación solo estuvo presente en 11 de los 30 casos a su vez (36%), esto es superior a lo reportado por Salyusarenko y col., en 2013, que encontraron que el 27% de los perros con OHP presentaba dolor a la palpación, pero no en sus controles.

No se constató pirexia en nuestro caso, se estima que esta, está presente en el 36% de los casos de OHP (Withers and col., 2013) y que es comparable al de caninos que solamente padecen neoplasia (Salyusarenko y col., 2013).

En el estudio radiológico de los miembros anteriores se constató inflamación en tejidos blandos a nivel de carpos, reacción perióstica con neoformación ósea de patrón mixto en metáfisis distal de cúbito y radio, reacción laminar en diáfisis de metacarpos encontrándose más comprometido el miembro anterior derecho. Las imágenes radiológicas de los miembros anteriores son compatibles con osteopatía hipertrófica lo que concuerda con la bibliografía sobre el tema (Thrall, 2003; Borin y col., 2011; Thorsson, 2015). Este hallazgo concuerda con lo observado por Salyusarenko y col., (2013) que encontraron que el 76% presentaba lesiones periósticas en metacarpo/metatarso, el 19.66% en radio, cubito o tibia y el 11% en los huesos largos proximales (húmero y fémur), y carpo/tarso 9.31% así como 6,21% en falanges y pelvis o escapula 1%.

La bioquímica sanguínea de la paciente al momento del diagnóstico se encontró dentro de los valores de referencia para la especie, a excepción de la FAS la cual se encontraba aumentada, esto concuerda parcialmente con lo planteado por Bernardi y col. (2013), que dicen que es habitual encontrar bioquímica sanguínea no alterada o leucocitosis por acción de citocinas tumorales. Bernardi y col. (2013) también plantean que a diferencia de lo que ocurre en humanos con OHP, los valores séricos de calcio, fosforo y FAS se encuentran dentro de los rangos normales en caninos con OHP. Por el contrario, otros autores como Withers y col. (2013) y Ferreira y col. (2018) reportan el aumento en los valores séricos de FAS como un hallazgo frecuentemente asociado a la OHP, esto a consecuencia de un aumento en la actividad osteoblástica (Withers y col., 2013). Withers y col. (2013) en su estudio se les realiza la bioquímica sanguínea a 20 perros, reportando una anemia no regenerativa como el hallazgo más frecuente (13/20), seguida por neutrofilia (11/20) y la trombocitopenia (5/20), además menciona que el aumento de fosfatasa alcalina, hipoalbuminemia son frecuentemente observados. En el citado estudio las alteraciones hematológicas y serológicas más frecuentemente observadas fueron anemia, neutrofilia y aumento de la FAS. Salyusarenko y col., en su estudio caso control retrospectivo, encontró que el 50% de ambos grupos presento anemia y que el volumen corpuscular medio era más bajo en el grupo con OHP, la leucocitosis era frecuente en ambos grupos, seguramente debido a que la leucocitosis neutrofílica es común en pacientes con distintos tipos de cáncer,

encontraron una mayor proporción de pacientes con aumento de la fosfatasa alcalina en el grupo con OHP si bien este hallazgo fue frecuente en ambos grupos.

El aumento de la FAS también se ha visto asociado a su vez al CCT, pero sin determinación exacta de la causa (Knapp, 2014). En el caso de la paciente, el valor de la FAS que inicialmente se encontraba aumentado disminuyó durante el transcurso del tratamiento hasta valores dentro del rango de referencia. Este hecho puede tomarse como un indicio más sobre la efectividad del tratamiento.

El cisplatino tiene reconocidos efectos nefrotóxicos. Los valores de urea y creatinina de la paciente se elevaron una vez comenzado el tratamiento quimioterápico, antes del comienzo del tratamiento el valor de la urea era de 49.62 mg/dl y el valor de creatinina era de 1.01 mg/dl. Después del tercer tratamiento con 37mg de cisplatino intravesical, la urea aumentó a 136.98 mg/dl y la creatinina a 2.3 mg/dl, este aumento motivó la suspensión del tratamiento por un periodo de 9 semanas y se comenzó un segundo ciclo quimioterápico una vez que los valores de urea alcanzaron 83.59 mg/dl y los de creatinina 1.6 mg/dl. Pese a la interrupción del tratamiento por el periodo mencionado se observaron sustanciales mejorías clínicas y en la calidad de vida de la paciente.

Como ya se planteó anteriormente, la patogénesis de OHP no está totalmente entendida y se la considera multifactorial. La teoría más ampliamente aceptada es la de una reacción periostial producto de un incremento en el flujo sanguíneo hacia la parte distal de las extremidades con crecimiento excesivo del tejido conjuntivo vascular con la posterior metaplasia fibrocondroide y formación de nuevo hueso subperiostial (Johnson y Watson, 2007; Liptak y col., 2004), un mecanismo neurovascular reflejo medido por ramas aferentes del vago o nervios intercostales afectando el tono vasomotor para aumentar el flujo de sangre periférica. Sin embargo, esta teoría no explica la OHP con presencia de enfermedad intraabdominal (Dunn y col., 2007) y por ende no explicaría lo que sucede en este caso clínico.

Recientemente se propuso la teoría que la liberación de VEGF y PDGF producto de la circulación anormal de plaquetas podrían estar involucrados en la iniciación y progresión de la OHP (Withers y col., 2013). Tanto la PDGF como la VEGF se forman durante la agregación plaquetaria y son regulados por la hipoxia. Al PDGF se le atribuyen la inducción de cambios como el aumento del flujo sanguíneo, edema, depósitos de colágeno e hiperplasia (Atkinson y Fox, 2004) y al VEGF la inducción a edemas, hiperplasia vascular, proliferación de fibroblastos y neoformación ósea desde el periostio (Thorsson, 2015). La teoría anteriormente mencionada parecería explicar mejor lo ocurrido en este caso clínico, pero no contamos con evidencia para sustentar tal afirmación.

Si bien se tuvieron en cuenta distintos diagnósticos diferenciales, en este caso tuvo peso significativo el antecedente de la hematuria y la edad de la paciente para sospechar una OHP puesto que se observó lesiones en los cuatro miembros sin afectar las articulaciones.

Se sabe y ha sido apoyado por varios autores que el tratamiento adecuado para la OHP consiste en la resección quirúrgica del tumor primario (Borin y col., 2011; Grillo y col., 2007) y que, una vez resuelta la enfermedad primaria, dependiendo de los factores predisponentes, es de esperarse una mejora clínicamente en un lapso de seis meses (Grillo y col., 2007). En este caso se observó inactividad perióstica en el control radiográfico realizado a los 23 meses del diagnóstico, se observó aspecto más liso,

radiodenso y con disminución de tejido blando circundante, esto reafirma lo que se sabe a la fecha del tratamiento de la OHP como indicadores de una evolución favorable.

Pese a que el cáncer de vejiga tiene incidencia en medicina veterinaria de solo el 2% de los tumores malignos en caninos (Mutsaers, 2003), el CCT es el tumor más frecuente en vejiga urinaria (Knapp, 2000; Valli, 1995). En la mayoría de los casos estos tumores son papilares infiltrativos de medio y alto grado (Valli, 1995; Mutsaers, 2003). Un aspecto beneficioso para la paciente de su patología es que su trigono vesical no se encontraba afectado pese a que es lo que ocurre frecuentemente (Knapp, 2007).

La biopsia percutánea está contraindicada en el caso de CCT, ya que estos pueden llevar a la diseminación de la enfermedad (Nyland, 2002). Teniendo en cuenta esto, en el caso de la paciente se optó por realizar una fibroscopía transuretral a los solos efectos de tomar muestras de la neoformación vesical para ser remitida al servicio de histopatología. Con esta técnica se obtuvo una muestra de calidad que permitió el diagnóstico histopatológico que confirmó CCT.

El CCT puede dar metástasis ósea pero no es lo más frecuente por lo que puede estar indicado realizar estudios radiográficos de los miembros (Knapp, 2009). En ninguno de los estudios radiológicos realizados a la paciente se observaron indicios o imágenes sugerentes de metástasis ósea. Tampoco se observaron indicios de metástasis pulmonar en ninguno de los estudios radiográficos de tórax.

En cuanto a la estadificación según el sistema TNM (Owen, 1980), podríamos decir que esta paciente estaba en un estadio T2 N0 M0 al momento del diagnóstico debido al tamaño y características de la masa tumoral y que al final del tratamiento se observó significativa reducción de la masa tumoral de 8.2 x 6.5 a 1.8 x 1.5 cm. El departamento de Oncología de la Facultad de Veterinaria (UdelaR) está en desarrollo. Por este motivo no podemos asegurar la sospecha de que la paciente terminó su tratamiento habiendo mejorado su estado a T1N0 M0.

El tratamiento del CCT constituye un desafío terapéutico debido al estado avanzado en el momento de su diagnóstico, su difícil resección quirúrgica y su resistencia al tratamiento quimioterápico convencional (Ogilvie y Moore, 2008), por lo que se lo considera paliativo (Knapp, 2007). Además de esto muchos caninos parecen desarrollar CCT multifocal en vejiga (Knapp, 2009) y la exéresis tumoral debe realizarse con márgenes de seguridad amplios y de todo el espesor de la pared vesical (Rovere y Alcoba, 2002). También se ha evaluado la radioterapia de vejiga en perros con tumores de vejiga urinaria como opción terapéutica (Walker, 1987; Anderson, 2002), estudios reportan una tasa de supervivencia de 69% a 1 año, pero las complicaciones de la radioterapia disminuyen la calidad de vida del paciente (Walker, 1987; Anderson, 2002). El tratamiento quirúrgico y la terapia de radiación son menos usados en caninos que el tratamiento farmacológico (Knapp y McMillan 2013). Cabe destacar que la UdelaR, no cuenta con servicio de radioterapia veterinario y no hay actualmente prestadores privados de esta terapia, por ende, la radioterapia no es una opción terapéutica en el Uruguay a la fecha.

Los inhibidores de la COX-2 tienen reconocidos efectos antiproliferativo y proapoptótico. Existen pruebas experimentales que documentan el efecto inductor de la apoptosis (Masferrer, 2000; Mohammed y col. 2002). Es probable que este efecto sea incluso más importante que la inhibición de la proliferación (Masferrer, 2000).

Aunque el mecanismo de la acción antitumoral de los inhibidores COX no se sabe con exactitud, se ha determinado que, tanto en animales y humanos, estos producen apoptosis tumoral (De Groot y col. 2007).

Los AINES son indicados como medicamentos contra el cáncer. El piroxicam y algunos otros AINES poseen actividad antitumoral en perros (Johnson y col., 1997). Inhibidores no selectivos de la COX e inhibidores COX-2 o combinaciones de estos han sido usados como terapia médica para el tratamiento de CCT (Chun, 1997; Knapp, 2000; Mohammed, 2003; Mutsaers, 2003). Dentro de este grupo de drogas el piroxicam es el medicamento más frecuentemente utilizado, dado que está establecido que su uso otorga rangos de sobrevida de un promedio de 181 días (Knapp y col., 1994), permitiendo estabilizar la enfermedad con una dosis de 0.3 mg/kg oral cada 24h, posee también la ventaja de una buena aceptación por parte de los propietarios de los pacientes por tratarse de un tratamiento antitumoral oral de bajo costo y con bajo riesgo de efectos secundarios (Dhawan y col., 2010). Por otra parte, los Inhibidores no selectivos de la cicloxigenasa (COX) e inhibidores COX-2 o combinaciones de estos han sido usados como terapia médica para el tratamiento de CCT (Chun, 1997; Knapp, 2000; Mohammed, 2003; Mutsaers, 2003).

A la paciente se le administro firocoxib desde el 27 de abril de 2015 hasta el 4 de mayo de 2017. El propietario relato adhesión al tratamiento. En el control del 22 de marzo de 2017 el propietario relato disminución del apetito por lo que se le indico la toma del firocoxib a la misma dosis, pero cada 48 horas. La buena tolerancia al tratamiento reafirma el uso de COX2.

El tratamiento quimioterápico fue indicado por ser un tumor no reseccionable (Dupuy, 2005), por tratarse de tumor de gran dimensión. Además, el CCT es un tipo de tumor que responde mal a la quimioterapia. Hay estudios que usan un protocolo basado en un solo agente quimioterápico como cisplatino, carboplatino, mitoxantrona, adriamicina y actinomicina D (Dupuy, 2005). Se sabe que uso de drogas inhibidoras Cox potencia la actividad quimioterapica en perros de agentes como el cisplatino, esto se ha visto en múltiples estudios e incluso en ensayos aleatorios (Knapp, Glickman, Widmer, y col. 2000; Knapp y col. 2013; Mohammed y col. 2003).

Dadas las características anatómicas de la vejiga de órgano cerrado y su mínima absorción de agentes a través de su pared hace de la quimioterapia vía intravesical una opción terapéutica interesante para el tratamiento de CCT. Esta permite que existan concentraciones elevadas del fármaco en la localización del tumor y a la vez minimiza el riesgo de efectos adversos (Abbo y col., 2010). Hay antecedentes del uso de cisplatino para el tratamiento de CCT por vía intravesical en humanos (Blimenreich y col., 1982). Otra droga que también es utilizada en la terapia intravesical contra el CCT en humano mitoxantrona (Papatsoris y col., 2004).

El cisplatino ha sido utilizado solo o asociado con otras drogas, en particular para el tratamiento del CCT. Para evitar efectos nefrotóxicos de la administración intravenosa (Couto, 1995), basados en experiencias pasadas del área de oncología del hospital de la facultad de veterinaria (UdelaR), se optó por el uso de cisplatino via intravesical, a una dosis de 37 mg con intervalos de un mes. Este tratamiento resulto en una franca mejoría y un aumento significativo en la calidad de vida de la paciente. En este caso los efectos adversos secundarios fueron mínimos.

Es de resaltar que el 67% de los pacientes con CCT tratados con firocoxib únicamente, y un 91% de los tratados con firocoxib conjuntamente con cisplatino tienen una mejora significativa de su calidad de vida después de 6 semanas de tratamiento (Knapp y col., 2013) y que pronóstico del paciente en cuanto a la OHP depende la respuesta al tratamiento de la patología primaria (Grillo y col., 2007). Esto concuerda con lo ocurrido en este caso. El uso conjunto de firocoxib y cisplatino intravesical lograron una rápida mejora en la calidad de vida de la paciente y una sobrevida de por lo menos 25 meses (22/04/2015 al 4/05/2017), sobrevida que tal vez podría ser significativamente mayor si se toma en cuenta el dato del relato del propietario.

En el control ecográfico realizado 23 meses después del diagnóstico de OHP y de CCT, se constató disminución considerable del tamaño tumoral, la paciente no presentaba sintomatología urinaria ni signos clínicos de enfermedad locomotora, y los signos radiológicos de OHP disminuyeron considerablemente. Esta mejoría lo que concuerda con trabajos que mencionan la remisión de los síntomas clínicos luego de la resolución de la causa primaria (Grillo y col., 2007).

## **8. Conclusión**

Este es el primer caso del que se tenga registro en el Servicio de Imagenología de la Facultad de Veterinaria – Udelar de Osteopatía hipertrófica secundario a enfermedad extratorácica.

Si bien es mencionada en mucha de la bibliografía, la causa más común de OHP es enfermedad torácica y que esta patología no se debe descartar cuando se obtienen radiografías torácicas normales, después de casi 2 años del diagnóstico de CCT con controles radiográficos torácicos normales podemos concluir que este es un caso de OHP secundario a neoplasia en cavidad abdominal.

Tras dos años del diagnóstico de CCT y OHP la paciente se encontraba estable y con buena calidad de vida. No presentaba signos clínicos de enfermedad urinaria. El tratamiento del CCT logro la remisión de los signos clínicos del aparato locomotor y a una disminución sensible en los signos radiológicos de osteopatía hipertrófica. La no desaparición total de la OHP puede estar determinada por la no resolución completa de la neoplasia vesical.

Pese a que no se encontró bibliografía respaldando el uso intravesical en caninos de cisplatino para el tratamiento de CCT, nuestra experiencia demuestra que dosis de 60 mg/ m<sup>2</sup> intravesicales son efectivas para reducir el tamaño tumoral y mejorar la calidad de vida. No se presentaron efectos adversos con el tratamiento utilizado por lo que se podría inferir que es un tratamiento bien tolerado por caninos. El uso de esta terapia logro una sobrevida que supera la sobrevida media reportada por todos los autores de la bibliografía consultada.

Los inhibidores COX-2 tiene reconocidos efectos antiproliferativo, proapoptótico, antimetastásico e Inhiben la angiogénesis. Actualmente hay líneas de investigación para su uso como quimiopreventivo en humanos. Sería interesante indagar sobre su posible uso quimiopreventivo en medicina veterinaria.



Sería interesante protocolizar este tratamiento para el CCT canino en el Hospital de la Facultad de Veterinaria con el fin de algún día realizar un estudio retrospectivo sobre la eficacia del tratamiento ya que no se ha encontrado a la fecha bibliografía sobre el mismo.

Sería interesante medir niveles de VEGF y PDGF en sangre en futuros casos de OHP que se presenten en el país con el fin de arrojar mayor información sobre la patogenia de la enfermedad.

La detección a tiempo de un síndrome paraneoplásico permite el diagnóstico y el tratamiento eficaz de una neoplasia, mejorando así el pronóstico y calidad de vida del paciente

## Referencias bibliográficas

1. Abbo AH, Jones DR, Masters AR, Stewart JC, Fourez L, Knapp DW. (2010). Phase I clinical trial and pharmacokinetics of intravesical Mitomycin C in dogs with localized transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med*, 24:1124-30.
2. Allan G. (2003). Signos radiográficos de la enfermedad articular. En: Thrall D E. *Manual de diagnóstico radiológico veterinario*. 4ª ed. Madrid, Elsevier, pp. 187-207.
3. Anderson CR, Mc Niel FA, Gillete EI. (2002). Late complication of pelvic irradiation in 16 dogs. *Vet Radiol Ultrasound*, 45:187-192.
4. Anson A, Millan L, Novellas R, Soler M, Garcia I, Barreiros A, (2013) Radiografía y ecografía; que nos pueden aportar. AVEPA. Disponible en: [https://www.avepa.org/pdf/proceedings/RADIOLOGIA\\_ECOGRAFIA\\_PROCEEDING2013.pdf](https://www.avepa.org/pdf/proceedings/RADIOLOGIA_ECOGRAFIA_PROCEEDING2013.pdf) Fecha de consulta: 18/11/19
5. Atkinson S, Fox SB. (2004) Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and platelet-derived growth factor (PDGF) play a central role in the pathogenesis of digital clubbing. *J Pathol* 203(2), pp 721–728.
6. Bennett A, Charlier EM, McDonald AM, Simpson JS, Stamford IF, Zebro T. (1977) Prostaglandins and breast cancer. *Lancet* 310:624-626.
7. Bernardi CA, Carvalho Sanches O, Robison Gomes D, Yamasaki L. (2013) Osteopatia hipertrofica asociada a metastase intratoracica de carcinoma mamario em cadela: relato de caso. *Colloq Agrar*. 9:90-102.
8. Berry CR, Love NE, Thrall DE, (2003) Claves para la interpretar el esqueleto apendicular canino y felino En: Thrall D E. *Manual de diagnóstico radiológico veterinario*. 4ª ed. Madrid, Elsevier, pp. 135-145.
9. Bieberich E. (2008) Ceramide signaling in cancer and stem cells NIH-PA. *Future Lipidol* 3(3):273–300.

10. Blimenrejm MS, Needles B, Yagoda A, Grabstald H, Whitmore WF Jr. (1982) Intravesical cisplatin for superficial bladder tumors. *Cancer* 1;50 (5): 863-5.
11. Borin S, Zuccolotto L, Gomez EM, Ferreira FA. (2011) Osteopatía hipertrófica canina: relato de caso. *Rev Inv Vet Perú* 22 (2):155-160.
12. Brodey R, Riser W, Allen H. (1973) Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in a dog with carcinoma of the urinary bladder. *J Am Vet Med Assoc* 162:474-478.
13. Brodey R. (1971). Hypertrophic osteoarthropathy in the dog: A clinicopathologic study of 60 cases. *J Am Vet Med Assoc* 159:1242-1256.
14. Brown SA. (1992) Neoplasias de la vejiga urinaria. En: Ettinger, S.J. *Tratado de Medicina Interna Veterinaria*. Buenos Aires, Intermédica, V.3.
15. Budras K, Patrick HM, Wolfgang F, Renate R. (2011) *Anatomy of the dog*. 5ª ed. Hannover, Schlutersehe, 199 p.
16. Castells A, Rodríguez-Moranta F, Soriano A. (2003) Implicación de ciclooxigenasa 2 en el cáncer: utilidad de los coxib. *Rev Esp Reumatol* 30(7):386-92.
17. Caswell M (2011) Transitional cell carcinoma of the urinary bladder in a 14-year-old dog. *Can Vet J*. 52:673–675.
18. Cetinkayala MA, Yardimci B, Yardimci C. (2011) Hypertrophic osteopathy in a dog associated with intra-thoracic lesions: a case report and a review. *Veterinari Medicina*, 56(12): 595–601.
19. Chan TA, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. (1998) Mechanisms underlying nonsteroidal antiinflammatory drug-mediated apoptosis. *Proc Natl Acad Sci* 95:681-686.
20. Chun R, Knapp D, Widner W, Glickman NW, De Nicola DB, Bonney PL. (1996) Cisplatin Treatment of Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder in Dogs. *J Am. Vet. Med. Assoc*. 209(9): 1588-1591.
21. Chun R, Knapp DW, Widmer WR, Dennis B. DeNicola, Nita W. Glickman, Thomas Kuczek, Amalia Degortari, and Connie M. Han (1997). Phase II clinical trial of carboplatin in canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med* 11:279–283.
22. Correa-Salgado RA, GiraldoVillegas JC. (2015) Osteopatía hipertrófica secundaria a metástasis pulmonar de carcinoma mamario. *Spei Domus* 11(22):63-68.
23. Couto CG. (1995) Quimioterapia práctica. En: Nelson RN y Couto CG: *Pilares de Medicina Interna en Animales Pequeños*, Tomo I, Intermédica, Buenos Aires pp 789 - 792
24. Cryer B, Dubois A. (1999). The advent of highly selective inhibitors of cyclooxygenase - a review. *Prostaglandins Lipid Mediat* 56:341-361.
25. De Groot DJ, de Vries EG, Groen HJ, de Jong S. (2007) Non-steroidal antiinflammatory drugs to potentiate chemotherapy effects: From lab to clinic. *Crit Rev Oncol Hematol* 61:52–69.

26. Dhawan D, Craig BA, Cheng L, Snyder PW, Mohammed SI, Stewart JC, Zheng R, Loman RA, Foster RS, Knapp DW. (2010) Effects of short-term celecoxib treatment in patients with invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Mol Cancer Ther* 9:1371–1377.
27. Dhawan D, Jeffreys AB, Zheng R, Stewart JC, Knapp DW. (2008). Cyclooxygenase-2 dependent and independent antitumor effects induced by celecoxib in urinary bladder cancer cells. *Mol Cancer Ther* 7:897–904.
28. Dickinson, CJ, Martin JF. (1987) megakaryocytes and platelet clumps as the cause of finger clubbing. *The Lancet* 330(8573):1434–1435.
29. DuBois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van de Putte LBA (1998) Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 12:1063-1073.
30. Dupuy A. (2005) Tratamiento quimioterápico del carcinoma de células de transición de la vejiga urinaria en dos perros, *Clin Vet Peq Anim* 25(2):89-97.
31. Dyce K, Sack W, Wensing C. (2010) Textbook of veterinary anatomy. St. Louis, Saunders, 2010 p.
32. Famaey JP. (1997). In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: and overview. *Inflamm Res* 46:437-46.
33. Ferreira M, Rodigheri SM, Reis Filho NP, Pascoli AL, Pazzini JM, Huppes RR, da Silva ARS, De Nardi AB. (2018) Síndromes paraneoplásicas em cães e gatos: revisão de literatura-Parte 1. *Investigação*, 17(1): 24-34.
34. Fossum TW. (2009). Cirugía de la vejiga y de la uretra. En: Fossum TW. *Cirugía de pequeños animales*. 3ª ed. Barcelona, Elsevier, pp 663-701.
35. Fulkerson CM, Knapp DW. (2015) Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: A review. *Vet J* 205: 217–225.
36. Gorman, N.T. (1997) Inmunología e inmunoterapia tumorales. En: Kirk, R. *Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales*. México, Mc Graw-Hill Interamericana, pp 529-536.
37. Grau de Castro JJ. (2005) Inhibidores de la ciclooxigenasa-2 en la prevención del cáncer. *Rev Clin Esp* 205(9):44.
38. Grauer FG. (2010). Alteraciones de la micción. En: Nelson RW, Couto CG. *Medicina interna de pequeños animales*. 4ª ed. Barcelona. Elsevier, pp.684-694.
39. Grillo TP, Brandão CVS, Mamprim MJ, Jesus CMN, Santos TC, Minto BW. (2007). Hypertrophic osteopathy associated with renal pelvis transitional cell carcinoma in a dog. *Canadian Vet J* 48:745-747.
40. Halliwell WH, Ackeman N. (1974) Botryoid rhabdomyosarcoma of the urinary bladder and hyperosteoarthropathy in a young dog. *J Am Vet Med Assoc* 165:911-913.
41. Hameau R, Gabrielli L, Garrido M, Guzmán AM, Retamal I, Vacarezza MJ, Greig D, Ocqueteau M, Sánchez C, Pizarro M, Corvalán A, Lavandero S, Castro PF, Martínez G. (2018) Cardiotoxicidad inducida por tratamientos oncológicos.

Fundamentos para la implementación de equipos de Cardio-Oncología. Rev Med Chile 146: 68-77.

42. Helms, C A. (2006) Fundamemtos de radiologia del esqueleto. 3ª ed. Madrid, Maraban, 236 p.
43. Henry CJ, McCaw DL, Turnquist SE, Tyler JW, Bravo L, Sheator S, Straw RC, Dernell WS, Madewell BR, Jorgensen L, Scott MA, Higginbotham ML, Chun R. (2003) Clinical evaluation of mitoxantrone and piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder carcinoma. Clin Cancer Res 9: 906-911.
44. Hla T, Neilson K. (1992) Human cyclooxygenase-2 cDNA. Proc Natl Cancer Inst; 89:7384-8.
45. Johnson SA, Budsberg SC. (1997) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids for the management of canine osteoarthritis. Vet Clin North Am Small Anim Pract 27:841-862.
46. Johnson KA, Watson ADJ. (2007). Enfermedades óseas. En: Ettinger SJ y Feldman, ED Tratado de Medicina interna veterinaria. 6a ed. Madrid, Elsevier, pp 1981-1982
47. Khan KNM, Knapp DW, Denicola DB, Harris RK. (2000). Expression of cyclooxygenase-2 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs. Am J Vet Res 61:478-481.
48. Knapp DW, (2009) Tumores del sistema urinario. En: Withrow J, Vail DM. Oncología clínica de pequeños animales. Barcelona, Elsevier, pp 635-644.
49. Knapp DW, Glickman NW, Denicola DB, Bonney PL, Lin TL, Glickman LT. (2000). Naturally occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder: A relevant model of human invasive bladder cancer. Urol Oncol 5:47–59.
50. Knapp DW, Glickman NW, Widmer WR, DeNicola DB, Adams LG, Kuczek T, Bonney PL, DeGortari AE, Han C, Glickman LT. (2000). Cisplatin versus cisplatim combined with priroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. Cancer Chemother Pharmacol; 46:221-226.
51. Knapp DW, Henry CJ, Widmer WR, Tan KM, Moore GE, Ramos-Vara JA, Lucroy MD, Greenberg CB, Greene SN, Abbo AH, Hanson PD, Alva R, Bonney PL. (2013) Randomized trial of cisplatin versus firocoxib versus cisplatin/firocoxib in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. J Vet Intern Med 27:126–133.
52. Knapp DW, McMillan SK. (2013) Tumors of the urinary system. En: Withrow SJ, Vail DM. Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 5ª ed. St. Louis, Elsevier–Saunders, pp 572–582
53. Knapp DW, Ramos-Vara JA, Moore GE, Deepika D, Bonney PL, Young KE. (2014) Urinary Bladder Cancer in Dogs, a Naturally Occurring Model for Cancer Biology and Drug Development. ILAR Journal 55(1): 100–118,
54. Knapp DW, Richardson R, Chan T, Botoms G, Widnwr W, De Nicola D, Teclaw R, Bonny P, Kuczek T. (1994). Piroxican Therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. J Vet Inter Med 8:273-278.

55. Knapp DW. (1997). Terapéutica médica del carcinoma de células transicionales canino de la vejiga urinaria. En: Kirk, R. *Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales*. México, Mc.Graw-Hill Interamericana. p. 1095-1097.
56. Knapp DW. (2007). Tumors of the urinary system. En: Withrow SJ, Vail SM. *Withrow and Macewens small animal clinical oncology*. 4ª ed. St Louis, Elsevier, pp 649-654.
57. Koki AT, Leahy KM, Masferrer JL. (1999) Potential utility of COX-2 inhibitors in chemoprevention and chemotherapy. *Exp Opin Invest Drugs*. 8:1623-1638.
58. Lenehan TM, Fetter AW. (1985). Hypertrophic osteopathy En: Newton CD, Nunamaker DM. *Textbook of small animal orthopedics*. Disponible en: [http://cal.vet.upenn.edu/projects/saortho/chapter\\_51/51mast.htm](http://cal.vet.upenn.edu/projects/saortho/chapter_51/51mast.htm). Fecha de consulta: 18-11-2019
59. Liptak JM, Monnet E, Dernell WS, Withrow S. (2004) Pulmonary metastaticity in the management of four dogs with hypertrophic osteopathy. *Vet Comp Oncol*. 2: 1-12.
60. Lizarraga I, Sumano H, Castillo F. (2002) Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2: Usos potenciales en perros. *Vet M Méx* 33 (3): 285-306. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/vetmex/vm-2002/vm023g.pdf> Fecha de consulta: 18-11-19
61. Majima M, Hayashi I, Muramatsu M, Katada J, Yamashima S, Katori M. (2000) Cyclo-oxygenase-2 enhances basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis through induction of vascular endothelial growth factor in rat sponge implants. *Br J Pharmacol*. 130(3):641-649.
62. Mandel M. (1975). Hypertrophic osteoarthropathy secondary to a neurofibrosarcoma of the urinary bladder in a cocker spaniel. *Vet Med Small Anim Clin* 40:1307-1308.
63. Martínez de Merlo EM, Arconada Muñoz L, Pleite AM, Pérez Díaz C. (2008) Carcinoma de células transicionales de vejiga en el perro., 16: 16-23. Disponible en: <http://www.colvema.org/pdf/1623carcinoma.pdf> Fecha de consulta: 18/11/19.
64. Martins Leal L, Fernandes Machado MR, Bignotto Ferreira F, Margarete Didoné E, Bruno de Souza I. (2012) Carcinoma de células transicionales en perros: un informe de dos casos, madre e hija. *Rev Inv Vet Perú*. 23:516-522.
65. Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, Zweifel BS, Settle SL, Woerner BM. (2000). Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res*; 60:1306-1311.
66. McMillan SK, Boria P, Moore GE, Widmer WR, Bonney PL, Knapp DW. (2011). Antitumor effects of deracoxib treatment in 26 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Am Vet Med Assoc* 239:1084–1089.
67. McMillan SK, Knapp DW, Ramos-Vara JA, Bonney PL, Adams LG. (2012) Outcome of urethral stent placement for management of urethral obstruction secondary to transitional cell carcinoma in dogs:19 cases (2007-2010). *J Am Vet Med Assoc* 241(12):1627-1632

68. Mitlak BH, Finkelman RD, Hill EL, Li J, Martin B, Smith T, D'Andrea M, Antoniades HN, Lynch SE. (1996) The effect of systemically administered PDGF-BB on the rodent skeleton. *J Bone Miner Res.* 11(2):238-47.
69. Mito K, Maruyama R, Uenishi Y. (2001) Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with non-small cell lung cancer demonstrated growth hormone-releasing hormone by immunohistochemical analysis. *Intern Med J*, 40:532-535.
70. Mohammed SI, Bennett PF, Craig BA, Glickman NW, Mutsaers AJ, Snyder PW, Widmer WR, DeGortari AE, Bonney PL, Knapp DW. (2002) Effects of the cyclooxygenase inhibitor, piroxicam, on tumor response, apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Cancer Res* 62:356–358.
71. Mohammed SI, Craig BA, Mutsaers AJ, Glickman NW, Snyder PW, deGortari AE, Schlittler DL, Coffman KT, Bonney PL, Knapp DW. (2003) Effects of the cyclooxygenase inhibitor, piroxicam in combination with chemotherapy on tumor response, apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Mol Cancer Ther* 2:183–188.
72. Mohammed SI, Dhawan D, Abraham S, Snyder PW, Waters DJ, Craig BA, Lu M, Wu L, Zheng R, Stewart J, Knapp DW. (2006) Cyclooxygenase inhibitors in urinary bladder cancer: In vitro and in vivo effects. *Mol Cancer Ther* 5:329–336.
73. Moore AS, Ogilvie GK (2008). Tumores de las vías urinarias En: Moore AS, Ogilvie GK. Manejo del paciente canino oncológico: Guía práctica para la atención compasiva. Buenos Aires, Inter-Médica. pp 691-710.
74. Mutsaers MA, Widmer WR, Knapp DW. (2003) Canine Transitional Cell Carcinoma. *J Vet Intern Med* 17:136–144.
75. Norris A, Laing E, Valli V, Withrow J, Macy D, Ogilvie G, Tomlinson J, McCaw, D.; Pidgeon G, Jacobs R. (1992) Canine Bladder and Urethral Tumors: A Restrospective Study of 115 Cases. *J. Vet. Intern. Med.* 6(3): 145-153.
76. Nyland, T.G.; Wallack, S.T.; Wisner, E.R. (2002) Needle-tract implantation following US-guided fine-needle aspiration biopsy of transitional cell carcinoma of the bladder, urethra, and prostate. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 43:50–53.
77. Ogilvie GK, Moore A. (2008) Fiebre, osteopatía hipertrófica e hipercortisolismo. En: Ogilvie GK, Moore A. Manejo del paciente canino oncológico: Guía práctica para la atención compasiva. Buenos Aires, Inter-Médica. pp 405-410.
78. Ogilvie GK, Moore A. (2008) Quimioterapia: propiedades usos y manejo del paciente. En: Ogilvie GK, Moore A. Manejo del paciente canino oncológico: Guía práctica para la atención compasiva. Buenos Aires, Inter-Médica pp157-184.
79. Owen, L.N. (1980) TNM Classification of Tumours in Domestic Animals. Ginebra, World Health Organization, 53 p.
80. Palumbo AP, Dini F, Tambella AM, Cerquetella M, Vullo, C. (2012) Hypertrophic osteopathy associated with a bronchial foreign body (grass awn) in a dog: a case report. *Vet Med Czech*, 57: 618–62.

81. Papatsoris AG, Deliverliotis C, Giannopoulos A, Dimopoulos C. (2004) Adjuvant intravesical mitoxantrone versus recombinant interferon-alpha after transurethral resection of superficial bladder cancer: a randomized prospective study. *Urol Int.*72 (4):284-91.
82. Peeters D, Clercx C, Thiry A, Hamaide A, Snaps F, Henroteaux M, Ogilvie GK, Day MJ. (2001) Resolution of paraneoplastic leukocytosis and hypertrophic osteopathy after resection of a renal transitional cell carcinoma producing granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in a young bull terrier. *J Vet Intern Med* 15:407–411.
83. Raudales Díaz IR. (2014) Imágenes diagnósticas: conceptos y generalidades diagnostic images: concepts and generalities *Rev. Fac. Cienc. Méd ene- jun*, p.35-43. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RFCM/pdf/2014/pdf/RFCMVol11-1-2014-6.pdf> Fecha de consulta:18-11-19.
84. Reina N, Laffosse JM. (2014) Biomecánica del hueso: aplicación al tratamiento y a la consolidación de las fracturas. *EMC - Aparato locomotor* 47(3): 1-19. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1286-935X\(14\)68513-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1286-935X(14)68513-0) Fecha de consulta: 18-11-19.
85. Rocha TA, Mauldin GN, Patnaik AK, Bergman P. (2000) Prognostic Factors in Dogs with Urinary Bladder Carcinoma. *J. Vet. Intern. Med.* 14 (5): 486 – 490.
86. Rodríguez F, Mayoral I, Muñoz FM, Rodríguez J, Sáinz A, Ynaraja, E. (1995) Osteoartropatía hipertrófica pulmonar asociada a megaesófago en un perro. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales*, Avepa 15:71-76.
87. Roger KS, Walker MA. 1994. Terapia del Carcinoma de Células Transicionales de la Vejiga de la Orina. En: Kirk, R. *Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales*. Madrid, Interamericana, pp. 1018-1021.
88. Rovere RL, Alcoba A. (2002) Alternativas terapéuticas en las neoplasias vesicales caninas. *Arch. Med. Vet.*, 34:1-12.
89. Ruiz J, Gausp M, Gomez J, Cano AJ, Delgado K, Arnau MS. (2012) Tumores óseos en la edad pediátrica SERAM: S-0602 Disponibel en: [https://posterng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing\\_poster&task=viewsection&pi=111610&ti=351031&si=1146&searchkey=](https://posterng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=viewsection&pi=111610&ti=351031&si=1146&searchkey=) Fecha de consulta: 20-11-19
90. Salyusarenko M, Peeri D, Bibring U, Ranen E, Bdolah-Abram T, Aroch, I. (2013) Hypertrophic Osteopathy: a Retrospective Case Control Study of 30 Dogs. *Isr J Vet Med* 68:200-217.
91. Schulz K. (2007). Other diseases of bones and joints. En: Fossum TW, Duprey LP, O'Connor D., *Small Animal Surgery*. 3a ed, Boston, Elsevier, pp. 1333-1334.
92. Sheng H, Shao J, Morrow JD, Beauchamp RD, DuBois RN.(1998) Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E2 in human colon cancer cells. *Cancer Res* 58:362-366.
93. Thorsson, E. (2015) Hypertrophic osteoarthropathy in wildlife and a review of suggested pathogeneses. Disponible en:

[http://stud.epsilon.slu.se/7926/11/thorsson\\_e\\_150512.pdf](http://stud.epsilon.slu.se/7926/11/thorsson_e_150512.pdf) Fecha de consulta: 18-11-19.

94. Thrall DE, Widmer WR. (2003) Física de la radiación, protección radiológica y teoría de la cámara oscura En: Thrall D E. Manual de diagnóstico radiológico veterinario. 4ª ed. Madrid, Elsevier, pp. 1-19.
95. Toovey OTR, Eisenhauer HJ. (2010) A new hypothesis on the mechanism of digital clubbing secondary to pulmonary pathologies. *Med Hypotheses* 75(6):511–513.
96. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. (1998) Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 93:705-16.
97. Vainio H. (2001) Is COX-2 inhibition a panacea for cancer prevention? *Int J Cancer* 94:613-614.
98. Valli V, Norris A, Jacobs R, Laing E, Withrow WS, Macy D, Tomlinson J, McCaw D, Ogilvie G, Pidgeon G. (1995) Pathology of Canine Bladder and Urethral Cancer and Correlation with Tumor Progression and Survival. *J. Comp. Pathol* 113 (2): 113 –130.
99. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. (1998) Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 38:97-120
100. Walker M Breider M: (1987) Intraoperative radiotherapy of canine bladder cancer, *Vet Radiol* 28:200-204
101. Waskewitch C, Blumenthal RD, Li H, Stein R, Goldenberg DM, Burton J. (2002) Celecoxib exhibits the greatest potency amongst cyclooxygenase (COX) inhibitors for growth inhibition of COX-2-negative hematopoietic and epithelial cell lines. *Cancer Res* 62:2029-33
102. Weller, R. (1979) Transitional Cell Carcinoma of the bladder associated with cyclophosphamide therapy in a dog. *J Am A Hosp Assoc* 15: 733-736.
103. Withers S, Johnson EG. (2013) Paraneoplastic hypertrophic osteopathy in 30 dogs. *Vet Comp Oncol* 13:157-165.
104. Yao Q, Altman RD, Brahn E. (2009) Periostitis and Hypertrophic Pulmonary Osteoarthropathy: Report of two Cases and Review of the Literature. *Semin Arthritis Rheum* 38(6): 458–466.