



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Facultad de Ciencias Agropecuarias

Maestría en Medicina Canina y Felina

Efecto del inmunoestimulante Yatren® Caseína en el tratamiento del tumor venéreo transmisible en pacientes caninos

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Magíster en
Medicina Canina y Felina

Autora:

MVZ. Noemí Elizabeth Aroca Rivera

CI: 094090130-9

Correo electrónico:

near2210@hotmail.com

Directora:

MVZ. Lorena Elizabeth Chalco Torres MSc

CI: 110470587-4

Cuenca - Ecuador

14-febrero-2022



RESUMEN

El tumor venéreo transmisible (TVT) es una problemática en países con una considerable población de perros callejeros en fase sexual activa. En la práctica veterinaria, existen varias opciones de tratamiento contra el TVT entre ellos la aplicación de inmunoterapia. La investigación tuvo como objetivo evaluar el efecto del inmunoestimulante Yatren® caseína solo o combinado a un tratamiento quimioterapéutico (sulfato de vincristina) sobre la regresión tumoral en pacientes caninos con TVT. Esta investigación se realizó en las clínicas veterinarias del cantón Santa Rosa y Machala. Para este propósito, se incluyó un total de 24 pacientes caninos diagnosticados con TVT y divididos en 3 grupos al azar y se los trató con sulfato de vincristina (n = 8), Yatren® caseína (n = 8), y sulfato de vincristina + Yatren® caseína (n = 8), correspondientes a los tratamientos 1 (control), 2 y 3, respectivamente. El efecto de los tratamientos evaluó: los cambios macroscópicos e histopatológico producidos en los tumores y la identificación de alteraciones en los parámetros hematológicos y bioquímicos que puedan producir cada uno de los tratamientos en estudio. Para evaluar el efecto de los tratamientos en estudio se usó un Análisis de Varianza (ANOVA) de medidas repetidas. Considerando como diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$. Se logró determinar que el inmunoestimulante Yatren® caseína como medicamento único contra el TVT no es significativamente efectivo, sin embargo, la asociación de este inmunoestimulante con el Sulfato de Vincristina, quimioterapéutico produjo una regresión tumoral de manera significativa al compararse con los otros dos tratamientos y altamente significativa en la comparación entre cada semana de aplicación de los mismos. Respecto a la presentación de efectos secundarios, los cambios a nivel macroscópico e histopatológico no se encontraron diferencias significativas a tomar en consideración.

Palabras Clave: Tumor Venéreo Transmisible. TVT. Subtipos. Tratamientos. Regresión Tumoral. Citología. Histopatología.



ABSTRACT

Transmissible venereal tumor (TVT) is a problem in countries with a considerable population of street dogs in the sexually active phase. In veterinary practice, there are several treatment options against TVT, including the application of immunotherapy. The objective of the research was to evaluate the effect of the immunostimulant Yatren® casein alone or in combination with a chemotherapeutic treatment (vincristine sulfate) on tumor regression in canine patients with TVT. This investigation was carried out in the veterinary clinics of the Santa Rosa and Machala cantons. For this purpose, a total of 24 canine patients diagnosed with TVT were randomly divided into 3 groups and treated with vincristine sulfate (n = 8), Yatren® casein (n = 8), and vincristine sulfate + Yatren® casein (n = 8), corresponding to treatments 1 (control), 2 and 3, respectively. The effect of the treatments evaluated: the macroscopic and histopathological changes produced in the tumors and the identification of alterations in the hematological and biochemical parameters that can be produced by each of the treatments under study. To evaluate the effect of the treatments under study, an Analysis of Variance (ANOVA) of repeated measures was used. Considering as statistically significant difference $p < 0.05$. It was possible to determine that the immunostimulant Yatren® casein as a single drug against TVT is not significantly effective, however, the association of this immunostimulant with Vincristine Sulfate, a chemotherapeutic, produced a significant tumor regression when compared with the other two treatments and highly significant in the comparison between each week of their application. Regarding the presentation of side effects, changes at the macroscopic and histopathological level, no significant differences were found to be taken into consideration.

Key Words: Transmissible Venereal Tumor. TVT. Subtypes. Treatments. Tumor Regression. Cytology. Histopathology.



ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
ÍNDICE DE TABLAS	6
ÍNDICE DE FIGURAS	7
CAPITULO I: INTRODUCCIÓN	9
1.1. Objetivo general	12
1.2. Objetivos específicos	12
CAPÍTULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	13
2.1. Generalidades	13
2.2. Transmisión y etiología	13
2.3. Características clínicas	14
2.4. Diagnóstico.....	14
2.5. Tratamiento.....	15
CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS	17
3.1. Localización.....	17
3.2. Diseño Experimental.....	17
3.2.1. Selección de la muestra	17
3.2.2. Variables de estudio	17
3.3. Materiales y equipos	18
3.3.1. Biológicos	18
3.3.2. Materiales para el análisis	18
3.3.3. Materiales	19
3.4. Metodología para la investigación.....	19
3.4.1. Primer consulta y registro de los pacientes para estudio.	19
3.4.2. Examen clínico semanal.	20
3.4.3. Diagnóstico.....	20
3.4.4. Aplicación de los tratamientos.....	20
3.4.5. Cambios macroscópicos del tumor.....	21
3.4.6. Evaluación histopatológica de la regresión tumoral.....	21
3.4.7. Evaluación de parámetros hematológicos y bioquímicos.....	22
3.5. Análisis estadístico.....	22
CAPITULO IV: RESULTADOS	23
4.1. Examen macroscópico de los tumores.....	23



4.2. Examen histopatológico de los tumores.....	24
4.3. Presentación de efectos secundarios.....	26
4.4. Cambios en las dimensiones de los tumores.....	26
4.4.1. Alto.....	26
4.4.2. Ancho	27
4.4.3. Espesor	28
4.5. Cambios hematológicos.....	29
4.5.1. Hematocrito, hemoglobina y eritrocitos	29
4.5.2. Recuento leucocitario	31
4.5.2.1. Neutrófilo en banda.....	31
4.5.2.2. Neutrófilos segmentados	31
4.5.2.3. Eosinófilo.....	32
4.5.2.4. Linfocitos y monocitos.....	32
4.5.2.5. Plaquetas	33
4.5. Cambios en bioquímicas séricas.....	33
4.5.1. Creatinina	33
4.5.2. Urea.....	33
4.5.3. AST	34
4.5.4. ALT.....	35
CAPITULO V: DISCUSIÓN	36
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	40
6.1. Conclusiones.....	40
6.2. Recomendaciones.	40
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	41
ANEXOS	47



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Guía para la aplicación de tratamientos.....	21
Tabla 2. Porcentaje de presencia de linfocitos infiltrantes.	25
Tabla 3. Porcentaje de presencia de células apoptóticas.	25
Tabla 4. Cambios de altura individual del TVT.	47
Tabla 5. Cambios de altura acumulada del TVT.....	48
Tabla 6. Cambios individuales de ancho del TVT.....	48
Tabla 7. Cambios individuales de ancho acumulado del TVT.	49
Tabla 8. Cambios individuales de espesor del TVT.....	49
Tabla 9. Cambios individuales de espesor acumulado del TVT.	50
Tabla 10. Cambios hematológicos en hemograma (tratamientos, semanas y entre tratamiento y semana).....	51
Tabla 11. Cambios bioquímica sérica (tratamientos, semanas y entre tratamiento y semana).	53



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Cambios de consistencia friable/denso	23
Figura 2. Cambios de forma nodular/multinodular.....	24
Figura 3. Cambios en la secreción.	24
Figura 4. Reducción de altura acumulada (cm.).....	27
Figura 5. Reducción de ancho acumulado (cm.)	28
Figura 6. Reducción de espesor acumulado (cm.)	29
Figura 7. Variación de hematocrito.....	30
Figura 8. Variación de la hemoglobina.	30
Figura 9. Variación de eritrocitos.....	30
Figura 10. Variación de recuento leucocitario.	31
Figura 11. Variación de neutrófilos segmentados.	32
Figura 12. Variación de eosinófilos.	32
Figura 13. Variación de plaquetas.....	33
Figura 14. Variación de urea.	34
Figura 15. Variación de AST.	34
Figura 16. Variación de ALT.....	35



Cláusula de Propiedad Intelectual

Noemí Elizabeth Aroca Rivera, autor/a del trabajo de titulación "Efecto del inmunoestimulante Yatren® Caseína en el tratamiento del tumor venéreo transmisible en pacientes caninos", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 14 de febrero de 2022.

Noemí Elizabeth Aroca Rivera

C.I: 094090130-9



Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio
Institucional

Noemí Elizabeth Aroca Rivera en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “Efecto del inmunoestimulante Yatren® Caseína en el tratamiento del tumor venéreo transmisible en pacientes caninos”, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 14 de febrero de 2022.

Noemí Elizabeth Aroca Rivera

C.I: 094090130-9



CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

El tumor venéreo transmisible (TVT), también denominado tumor de Sticker, granuloma venéreo, sarcoma venéreo transmisible y linfosarcoma trasplantable, es uno de los tumores de más común presentación en perros debido a transmisión sexual que precisa de una mucosa genital lesionada para lograr el implante de células neoplásicas exfoliadas (Crossley and Ramírez, 2017; Milo and Snead, 2014).

Actualmente, el alto valor económico que implica el tratamiento quimioterapéutico convencional con Sulfato de Vincristina para tratar el TVT constituye la primera limitante de su uso, además, el tratamiento de TVT involucra varias sesiones para conseguir una mejoría clínica de los pacientes. Esto ha conducido a que los propietarios desistan del tratamiento e interrumpan su finalización. Concomitante a las limitaciones descritas, los pacientes experimentan una serie de posibles efectos adversos provocados por la sustancia quimioterapéutica “vincristina” tales como vómito, diarrea, anemia, mielosupresión, leucopenia, linfopenia, nefrotoxicidad; en hembras se ha reportado efectos teratógenos y embriotóxicos; y en machos patologías como aspermia y alteración de la serología hepática asociadas al uso de del sulfato de vincristina (Carvajal *et al.*, 2016; Fernández *et al.*, 2018). En consecuencia, el tratamiento con vincristina provocaría el desmejoramiento de la calidad de vida del paciente debido al metabolismo hepático del medicamento (Carvajal *et al.*, 2016).

La quimioterapia semanal con sulfato de vincristina genera efectos severos perjudiciales al paciente, aun así hasta el momento, es la mejor terapéutica usada dado que consigue las mejores remisiones tumorales en pacientes con TVT (Sella, Sant’anna, Wingeter and Mello, 2015; Yadav *et al.*, 2018). A pesar de los excelentes resultados se deja de lado el hecho de que el TVT es considerado un proceso neoplásico benigno. Esta neoplasia al ser benigna, puede remitir de forma espontánea mediante la ayuda de un sistema inmunológico competente que le permitiría al hospedero controlar el tumor después de la transmisión y del período de crecimiento (De Nicola, 2009; Siddle and Kaufman, 2015). Aunque se sabe poco sobre los mecanismos de regresión tumoral de TVT, (Frampton *et al.*, 2018), indicaron que la regresión ocurre en pasos secuenciales. Iniciados con la activación del sistema



inmune innato y la remodelación del tejido epitelial del hospedero, seguido por la infiltración inmune del tumor, detención en el ciclo celular con una reparación final del daño tisular.

Tratamientos alternativos con efectos inmunoestimulantes e inmunomoduladores han sido sugeridos para controlar enfermedades neoplásicas (Ej. TVT). El uso del medicamento Yatren® Caseína proporciona un efecto inmunoestimulante no específico en los pacientes con TVT. Los componentes del Yatren® Caseína poseen efectos tales como: estimulación de leucocitos, aumento de células circulantes (monocitos), modulación de elementos linfoides y aumento de la permeabilidad de vasos sanguíneos (favorece y acelera la corrección de procesos inflamatorios). Otros efectos del Yatren® Caseína se atribuyen al aumento de globulinas plasmáticas, activación de interferón, células T y producción de interleucinas y tipos celulares como las células natural killer (Alzamora, 2018; Martínez *et al.*, 2015).

Phelan *et al.*, (2009) en su artículo científico de revisión expresan que los derivados hidrolizados de la caseína tienen efectos moduladores sobre el sistema inmune, aunque no se conoce completamente estos mecanismos. Se ha sugerido que los derivados de caseína tienen un papel estimulante en la maduración y proliferación de las células T y las células “natural killer” según estudios previos reportados por Rutherford-Markwick y Moughan en 2005. Otros efectos biológicos de la caseína se atribuyen a la estimulación de la proliferación de linfocitos cuando este producto es usado en altas concentraciones, además, se ha atribuido un efecto sobre la expresión de citoquinas generando una respuesta de los linfocitos T helper 1 debido al mejoramiento de la producción de interleucina-2.

Meisel and Gunther (1998), demostraron que las secuencias bioactivas de caseína y un extracto liofilizado de queso Gouda tenían actividad tanto apoptótica como antiproliferativa en células HL-60 (línea celular promielítica de la leucemia humana). Por lo tanto, estos estudios sugieren que algunos péptidos derivados de la leche, desencadenan la apoptosis en células malignas.

La inmunidad innata del paciente para desencadenar la regresión tumoral juega un papel fundamental. Según se evidencia en el estudio realizado por (Quiroga and



Espinoza, 2016), quienes probaron como alternativa contra TVT el tratamiento usando ácido yatrénico más caseína. Encontrando que el tumor disminuyó de tamaño diariamente 0.32 cm^3 , aunque los valores de leucocitos de los pacientes en estudio no tuvieron variación significativa respecto a los otros tratamientos. Asimismo (Espinoza, Muñoz, and Nastar, 2008), reportaron un caso clínico de una paciente canina que fue tratada con hemoterapia junto con Galiumdib (medicamento homeopático compuesto por extractos de plantas) indicado para estimular los mecanismos de defensa inespecíficos, resultando efectivos en la regresión del tumor que tuvo una profundidad inicial de 8.5cm y pasadas 8 semanas de tratamiento se encontraba en 1.8 cm.

La investigación planteo la hipótesis de que el uso de caseína (Yatren) con su efecto inmunoestimulante puede mejorar indirectamente los mecanismos de defensa de los pacientes diagnosticados con TVT. Asimismo, si el tratamiento quimioterapéutico es asistido con un tratamiento inmunoestimulante, de tal modo que la se aplique sulfato de vincristina y Yatren caseína en conjunción, podría reducir el crecimiento tumoral venéreo, incluso mejorar la respuesta inmunológica del paciente, acelerando una pronta y efectiva recuperación de la salud.

Razón por la cual se propone en esta investigación los siguientes objetivos:

1.1. Objetivo general

- Evaluar el efecto del inmunoestimulante Yatren® Caseína solo o combinado a un tratamiento quimioterapéutico (sulfato de vincristina) sobre la regresión tumoral en pacientes caninos con TVT.

1.2. Objetivos específicos

- Determinar los cambios macroscópicos e histopatológicos de los tumores después de la aplicación de los tratamientos con Yatren® Caseína y sulfato de vincristina.
- Evaluar los cambios en los parámetros hematológicos y bioquímicos que puedan producir cada uno de los tratamientos en estudio.



CAPÍTULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Generalidades

El TVT, es una neoplasia considerada como benigna (De Nicola, 2009), cuya presentación clínica principalmente se observa en los órganos genitales externos de los perros (Arif *et al.*, 2017; Farjanikish, 2016). Esta patología es altamente transmisible propagándose naturalmente entre los perros (Murchison *et al.*, 2014); es el único tumor que puede trasplantarse como aloinjerto a través de las principales barreras de histocompatibilidad dentro de la misma especie (Mukaratirwa and Gruys, 2003). Se lo denomina también Tumor de Sticker (Ortiz, Duque, Sandoval, Castillo, and Bejarano, 2017), condiloma canino, linfosarcoma contagioso, granuloma venéreo y sarcoma infeccioso (Brusa, 2014).

Strakova and Murchison, (2014), señalan que es endémico en por lo menos 90 países. Siendo la población más susceptible perros mestizos de ambos sexos de vida libre con comportamiento sexual activo no controlado (Ortiz *et al.*, 2017; Nak, Nak, Cangul and Tuna, 2005), por lo que es frecuente su presentación en perros callejeros y vagabundos presentes en zonas urbanas (De Nicola, 2009).

2.2. Transmisión y etiología

Su forma de transmisión más frecuente es la venérea (De Nicola, 2009). Mediante el contacto genital durante el coito (Espinosa *et al.*, 2008); o por el contacto directo con piel y tejido mucoso lesionado (Stockmann *et al.*, 2011). Acto facilitado por comportamientos sociales normales entre perros como el lamido y el olfateo (Arif *et al.* 2017). La transferencia física entre individuos se da a través de células tumorales viables, siendo por tanto la célula tumoral viva por sí misma el agente causal que se perpetúa como aloinjerto parasitario en el hospedero (Stockmann *et al.* 2011; Castro, Strakova, Tinucci, and Murchison, 2017; Ganguly, Das, and Das, 2016; Ostrander, Davis, and Ostrander, 2016).

Farjanikish (2017) y Sales, Franco, Gervazoni, Massumi, Carvalho, y Almeida (2012), mencionan que el TVT no tiene un origen celular conocido. Sin embargo, morfológicamente lo clasifican como un tumor de células redondas; Ortiz *et al.* (2017),



debido a su origen histiocítico. Sella *et al.* (2015), refieren estudios inmunohistoquímicos donde no solo se sugiere un origen histiocítico sino también un origen mesenquimal.

2.3. Características clínicas

El TVT afecta principalmente los genitales externos en los perros (De Nicola, 2009). Siendo la zona vulvovaginal en las hembras y la zona del bulbo del pene en los machos los lugares comunes de las lesiones, aunque pueden surgir en cualquier otro lugar del pene o de la mucosa del prepucio o vulvar (De Nicola, 2009; Santiago *et al.* 2012). La neoplasia se aprecia como una masa carnosa que a menudo es bastante friable, que al principio aparece como una zona elevada que a medida que crece adquiere un aspecto de coliflor, altamente vascularizada e hiperémica permitiendo con facilidad que se presente un sangrado a gotas. Esta neoformación es de variado tamaño y puede alcanzar un diámetro de entre 5 cm o más (Ortiz *et al.* 2017; Brusa, 2014; Couto y Nelson, 2010; De Nicola, 2009).

Aunque la metástasis de este tumor se da raramente, el tumor puede aparecer en sitios anatómicos extragenitales como cabeza, nariz, ojos o linfonódulos satélites. Debido a que puede trasplantarse generando una moderada invasividad (Brusa, 2014).

2.4. Diagnóstico

Se obtiene mediante la historia clínica y la sintomatología expresada en los diferentes hallazgos anatomopatológicos. Este diagnóstico se comprueba fácilmente a través del estudio con citologías exfoliativas obtenidas por impronta o por aspirados con aguja fina. A pesar de esto tanto la biopsia y el examen histológico deben ser necesarios en casos atípicos, donde a citología no sea clara para establecer el diagnóstico (Couto and Nelson, 2010; Ganguly *et al.* 2013; Espinoza *et al.* 2014).

Las muestras citológicas proporcionan un elevado número de células neoplásicas. Estas muestran características típicas como: morfología redondeada con bordes citoplasmáticos bien definidos, núcleo redondo dispuesto en posición central o excéntrica. Es frecuente observar signos evidentes de actividad nuclear como



anisocariosis, nucléolo a veces único (redondo y prominente), condensación de cromatina, así como un elevado número de mitosis atípicas anormales. Estas células neoplásicas varían en tamaño entre 12 y 24 μm de diámetro, la cantidad de citoplasma celular es moderada y se tiñe moderadamente de azul. Presentan una relación núcleo / citoplasma alta, con presencia de vacuolas características muy bien delimitadas y de color claro (De Nicola, 2009; Farjanikish, 2017; y, Martínez and Lazaro, 2008).

Debido al intenso proceso inflamatorio que produce la patología suelen estar acompañadas de células inflamatorias. Predominando neutrófilos en lesiones ulceradas y/o contaminadas o linfocitos pequeños de apariencia normal. Además es frecuente observar un infiltrado mononuclear de células plasmáticas bien diferenciadas y, ocasionalmente, histiocitos o macrófagos, las cuales tienden a incrementar en número durante la regresión espontánea del proceso neoplásico debido a una respuesta inmune localizada (De Nicola, 2009; Martínez and Lazaro, 2008).

Sella *et al.* (2015), mencionan que de acuerdo a las características citomorfológicas las células de TVT se han subclasificado de la siguiente manera:

- **Tipo Linfocítico**, que evidencia células redondas cuyo núcleo se ubica centralmente, con una proporción núcleo - citoplasma alta, con al menos el 60% de las células neoplásicas similares a los linfocitos.
- **Tipo Plasmocítico**, presenta células con núcleos ovales ubicados hacia la parte externa del citoplasma, con una proporción núcleo - citoplasma menor, con al menos el 60% de las células neoplásicas similares a las células plasmáticas.
- **Tipo Mixto**, en el que ambos patrones celulares están presentes en proporciones similares.

2.5. Tratamiento

Entre las diversas opciones para tratar TVT están la quimioterapia, radioterapia, escisión quirúrgica e inmunoterapia. Siendo la quimioterapia la opción usada más comúnmente para el tratamiento del tumor, generalmente empleando el



quimioterapéutico Sulfato de Vincristina, cuyo mecanismo de acción es unirse a la tubulina una proteína del huso mitótico deteniendo la división celular durante la etapa de metafase (Ahuja, Singla, Sobti, and Imtiaz, 2017; Antonov, 2015; Brusa, 2014; De Nicola, 2009).

Puede responder a diferentes agentes quimioterápicos como la vincristina o la doxorubicina. La primera administrada una vez a la semana, como sustancia única esta resulta ser bastante eficaz en contra de lesiones solitarias y localizadas. También se sugiere que una vez que el tumor haya desaparecido este tratamiento debe continuar al menos durante dos semanas más, por tanto, la duración total de tratamiento suele ser de 4 a 6 semanas. Evidencias demuestran que al menos 90% de los perros tratados únicamente con vincristina consiguen una curación completa y permanecen libres del tumor (Brusa, 2014; De Nicola, 2009).

Otra de las opciones de tratamiento es la inmunoterapia. Basada en el hecho que el TVT es considerado como un tumor inmunogénico por lo cual el sistema inmune del paciente juega un papel preponderante respecto a la ocurrencia, inhibición del crecimiento, metástasis y recurrencia del tumor (Farjanikish, 2016; Milo and Snead, 2014; Tahira *et al.*, 2013). Según Domingo (2016), la capacidad del sistema inmune para reorganizar y eliminar células neoplásicas es fundamental en la biología del cáncer.

Brusa, (2014), menciona que en el TVT existe regresión espontánea en algunos casos debido a que se registra actividad inmunológica del paciente hacia el mismo tumor. Regresión tumoral que estaría asociada con la infiltración de linfocitos, células plasmáticas, macrófagos, plasmocitos y células T, necrosis y apoptosis celular (Arif *et al.*, 2017; D'Amico *et al.*, 2001; Den Otter *et al.*, 2015; Tahira *et al.*, 2013). Para del tratamiento para TVT se han realizado varios estudios que usan sustancias que actúan sobre el sistema inmune entre ellos: la administración parenteral de inmunoestimulantes como Ácido Yatrénico más caseína usado en dosis de 1ml por cada 10 kg vía subcutánea cada 3 días (Quiroga and Espinoza, 2016), Interleucina 2 (Den Otter *et al.*, 2015).



CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Localización

El trabajo de investigación se efectuó en la Clínica Veterinaria Animalandia, ubicada en las calles Edmundo Chiriboga entre Avenida Quito y Filomeno Pesantes, Barrio Calderón, Cantón Santa Rosa; y, en la Clínica Veterinaria Animal House, ubicada en las calles Buenavista entre Kleber Franco y Callejón Zaruma, Cantón Machala.

3.2. Diseño Experimental

Este trabajo es de tipo experimental y observacional descriptivo. Se aplicaron tres tratamientos diferentes para evaluar la regresión de las masas tumorales y se practicaron pruebas de laboratorio como perfil hematológico, bioquímica sanguínea, exámenes citológicos e histopatológicos.

3.2.1. Selección de la muestra

La población para el estudio fueron perros que se presentaron a consulta en las Clínicas Veterinarias Animalandia y Animal House, con signos clínicos de presentación de TVT genital, sin distinción de peso, sexo, edad y raza. Un total de 24 perros diagnosticados con TVT fueron incluidos en este estudio, divididos al azar en 3 grupos con 8 pacientes por cada uno de los tratamientos a aplicar.

3.2.2. Variables de estudio

- **Variables Independientes**
 - Tratamientos: tratamiento 1 Grupo Control: Sulfato de Vincristina a dosis de 0.025 mg/Kg/sesión; tratamiento 2 Grupo de Inmunoestimulante Yatren® Caseína, dosis de 3 ml/ 10Kg / sesión / cada 3 días; y, tratamiento 3 Grupo de Quimioterapia convencional más Inmunoestimulante: Sulfato de Vincristina (dosis de 0.025 mg/Kg) + Yatren® Caseína (3 ml/ 10Kg).
 - Sexo, raza y edad.
- **Variables dependientes**



- Examen macroscópico durante cada sesión: coloración, consistencia, forma, presencia o ausencia de secreción.
- Dimensión de tumor: medición semanal del tamaño del tumor en centímetros.
- Examen microscópico del tumor: porcentaje de células en apoptosis; presencia o ausencia de linfocitos infiltrantes del tumor.
- Cambios hematológicos y de bioquímica sanguínea: aumento o disminución de los valores de referencia de cada analito.
- Presentación de efectos secundarios: presencia o ausencia de signos secundarios, condición corporal en una escala de 5 puntos, pérdida o ganancia de peso.
- Diferenciación citológica de Subtipos de TVT: observación de la disposición del núcleo dentro del citoplasma celular (porcentaje de núcleos céntricos y excéntricos).

3.3. Materiales y equipos

3.3.1. Biológicos

24 perros que presentaron tumor venéreo transmisible de localización genital, independientemente de su sexo, con edades a partir de 6 meses.

3.3.2. Materiales para el análisis

- Tubos para muestra sanguínea con EDTA y sin EDTA.
- Jeringas hipodérmicas de 3 ml con aguja 23 G x 1", 5 ml con aguja 22 G x 1 ¼" y de 10 ml con aguja 22 G x 1 ½".
- Catéteres intravenosos Tro-Venocath 22 G y 24 G.
- Equipo de venoclisis.
- Sueros (Lactato de Ringer).



- Frascos para muestra de biopsia.
- Algodón, alcohol y esparadrapo.
- Portaobjetos.
- Aceite de inmersión.
- Formol al 10%.
- Tinción de Diff Quick.
- Medicamentos: hepatoprotector (Hepato-Ject®), inmunoestimulante (Yatren® Caseína), quimioterapéutico (Sulfato de Vincristina), protector de mucosa gástrica (Ranitidina).

3.3.3. Materiales

Cámara digital, guantes, microscopio, equipo de disección quirúrgico, calibrador pie de rey.

3.4. Metodología para la investigación

El proceso investigativo constó de las siguientes etapas:

3.4.1. Primer consulta y registro de los pacientes para estudio.

Se realizó la entrevista al propietario y el registro de la anamnesis de los pacientes, mismos que cumplieron con los siguientes criterios:

➤ Criterios de inclusión

En el presente estudio se incluyeron todos aquellos pacientes que presentaron tumor venéreo transmisible de localización genital, independientemente de su sexo, con edades a partir de 6 meses.

➤ Criterios de exclusión



Fueron excluidos del estudio pacientes que presenten tumor venéreo transmisible de localización extragenital, hembras gestantes y pacientes menores de 6 meses.

Durante la primera consulta a los pacientes que cumplían con los criterios previos, se les realizó el examen clínico los datos obtenidos quedaron registrados en la historia clínica del paciente. Al inicio del estudio se obtuvieron muestras del tumor para citología e histopatología y muestras sanguíneas, mismas que fueron tomadas previo a la aplicación de los tratamientos y luego de dos semanas de finalizado el estudio.

3.4.2. Examen clínico semanal.

Semana a semana los pacientes fueron evaluados clínicamente y se tomó registro de constantes vitales, se registró además los cambios en el índice de condición corporal basados en una escala de 5 puntos donde: 1 es muy delgado, 2 es delgado, 3 es peso ideal, 4 es sobrepeso y 5 es obesidad. De acuerdo a la entrevista con el propietario también se hizo registro de la presentación o ausencia de efectos secundarios ocasionados por cada tratamiento y finalmente se monitorizó la ganancia o pérdida de peso de los pacientes.

3.4.3. Diagnóstico.

El diagnóstico inicial fue tanto clínico como citológico. Las muestras tumorales obtenidas para la evaluación citológica fueron tomadas mediante la técnica de impronta en casos de masas tumorales genitales y mediante punción con aguja fina (PAF) en casos de masas tumorales intragenitales, colocadas en un portaobjetos, posteriormente teñidas siguiendo el protocolo de tinción de Diff Quick y finalmente observadas al microscopio con lente de inmersión 100x.

3.4.4. Aplicación de los tratamientos.

Un total de 24 perros diagnosticados con TVT fueron incluidos en este estudio. Estos pacientes fueron divididos al azar y equitativamente en 3 grupos de 8 perros cada uno, a los cuales se les aplicó los tratamientos evaluados (tabla 1).

**Tabla 1.** Guía para la aplicación de tratamientos.

Tratamiento Grupo 1 Control Quimioterapia con sulfato de vincristina	Tratamiento Grupo 2 Inmunoestimulante Yatren® Caseína	Tratamiento Grupo 3 Quimioterapia convencional más Inmunoestimulante
Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9
Paciente 10	Paciente 11	Paciente 12
Paciente 13	Paciente 14	Paciente 15
Paciente 16	Paciente 17	Paciente 8
Paciente 19	Paciente 20	Paciente 21
Paciente 22	Paciente 23	Paciente 24

Fuente: Autora

3.4.5. Cambios macroscópicos del tumor.

Previo a la aplicación de cada tratamiento se evaluaron parámetros como: coloración, consistencia, forma, presencia o ausencia de secreción. Además de la dimensión del tumor mediante el registro del tamaño del tumor en centímetros. Para lo que se usó el Calibrador pie de rey.

3.4.6. Evaluación histopatológica de la regresión tumoral.

La regresión tumoral fue evaluada por examen histopatológico a la primera y tercera semana momentos previos a la administración de los tratamientos en cuestión, se tomaron muestras de los tumores mediante biopsia incisional por corte con tijera quirúrgica recta con puntas romas. Las muestras fueron enviadas en un contenedor



con formol al 10 %, para el procesamiento y montaje de los cortes histológicos e interpretadas en el Laboratorio San Isidro. En este análisis se tomaron en cuenta criterios como la apoptosis de las células cancerosas y la presencia de linfocitos infiltrantes en el tumor.

3.4.7. Evaluación de parámetros hematológicos y bioquímicos.

Para esta evaluación se tomaron muestras sanguíneas con y sin anticoagulante, previo a la aplicación de los tratamientos y luego de dos semanas de finalizado el estudio. Mismas que fueron enviadas a un laboratorio de referencia de la provincia (Laboratorio Avilab).

Las muestras fueron tomadas durante la primera consulta (previo al inicio del estudio) y cada dos semanas a partir de la aplicación de los tratamientos. Y dos semanas después del alta de los pacientes en estudio. Para la evaluación se tomaron en cuenta principalmente parámetros como hematocrito, recuento total de hematíes, linfocitos, y enzimas hepáticas.

3.5. Análisis estadístico

La información obtenida fue procesada en el paquete estadístico IBM®SPSS® Statistics 23.0. Los valores obtenidos serán sometidos a la prueba de normalidad de datos de Shapiro-Wilk, mientras que las otras variables que no demostraron normalidad se les corrigió valores mediante la Prueba de Dixon y Grubbs eliminando outliers o valores atípicos que pudieran afectar la fiabilidad de los resultados. Para evaluar el efecto de los diferentes tratamientos en estudio se usó un Análisis de Varianza (ANOVA) de medidas repetidas. Se considerará como diferencia estadísticamente significativa cuando sea $p < 0.05$ definida por la prueba de Tukey. Los resultados se mostrarán como media y error estándar de media (\pm EEM).

CAPITULO IV: RESULTADOS

De los 24 pacientes en estudio, 14 pacientes fueron hembras (58,33 %) y tan solo 10 pacientes machos (41,67%); un total de 21 pacientes (88%) fueron de raza mestiza, además de 3 pacientes de razas definidas como (Husky, Golden Retriever, Pitbull). El rango de edades de mayor presentación fue el comprendido entre los 2 a 5 años (83,33%). La mayoría de pacientes presentó tumor Venéreo Transmisible del subtipo linfocítico (22/24 pacientes) representando el 91,66%.

4.1. Examen macroscópico de los tumores.

Respecto a las variables de esta categoría evaluamos coloración, forma, consistencia y secreción.

La consistencia friable del tratamiento 2 grupo de Yatren Caseína (T2), se mantiene en el 100% de los casos durante las 8 semanas de estudio (anexo 1). En la figura 1 evidenciamos los puntos de inflexión de la curva con respecto a las semanas (*con literales diferentes) para la aparición de consistencias friables ($P < 0,001$) donde en la segunda semana empieza a existir un incremento y diferencia hacia la cuarta semana y una inflexión entre la sexta y séptima semana, evidenciándose un ligero retraso en el cambio de consistencia de denso a friable en el tratamiento combinado (T3).

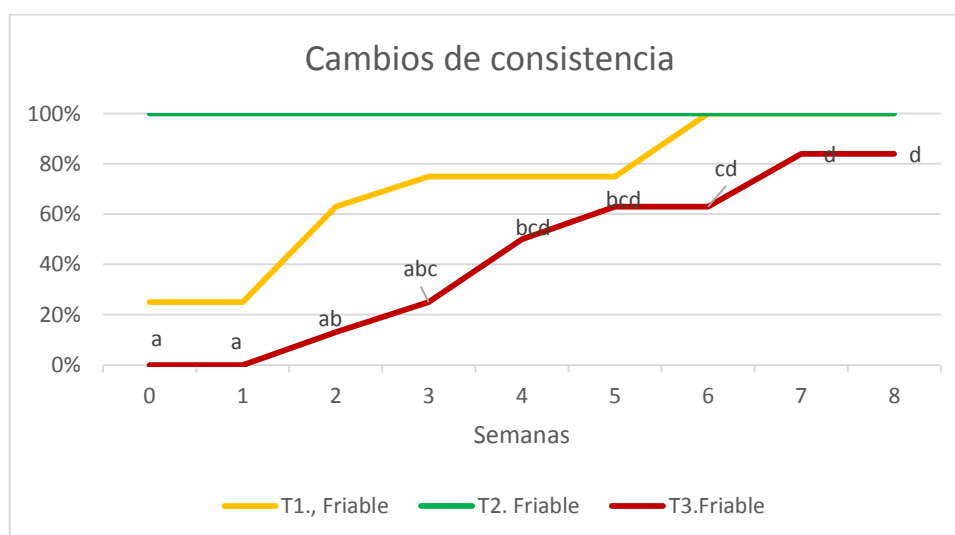


Figura 1. Cambios de consistencia friable/denso. **Fuente:** Autora

Respecto a los cambios en el tipo de forma entre nodular y multinodular; el T1 mantiene la forma nodular las 8 semanas en el 100% de los casos; el T2, mantiene la

relación nodular (63%) multinodular (37%) durante las 8 semanas, mientras el T3 mantiene la relación nodular (63%) multinodular (37%) durante las 6 semanas, y las dos últimas cambia a una relación nodular (63%) multinodular (37%), según se observa en la figura 2.

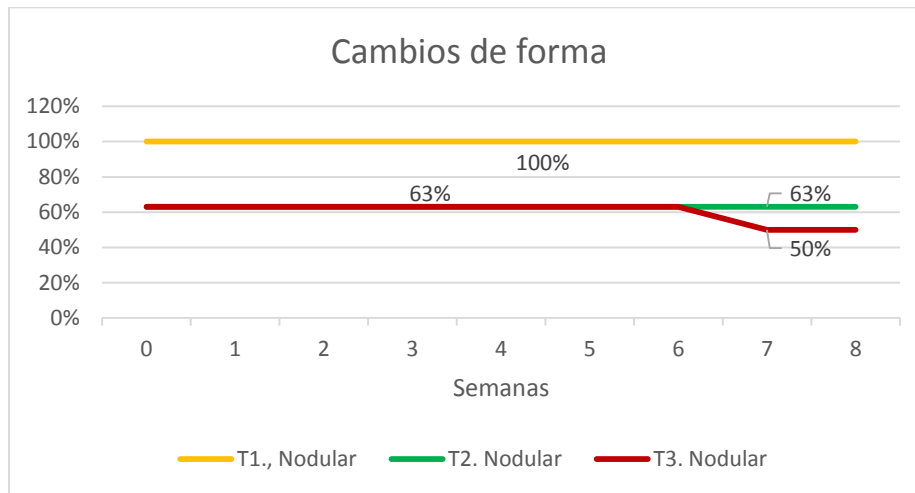


Figura 2. Cambios de forma nodular/multinodular. **Fuente:** Autora.

Respecto a la relación entre la presencia y ausencia de secreciones, se observó que desde la segunda semana se empieza a evidenciar la ausencia de secreciones ($P < 0,01$) para todos los casos. En la figura 3 se puede observar la presencia de secreciones del T1 y en el T3, en la sexta y cuarta semana, respectivamente ya no presentan secreciones. Frente a la irregularidad del T2 que a la tercera semana volvieron a presentar secreciones.

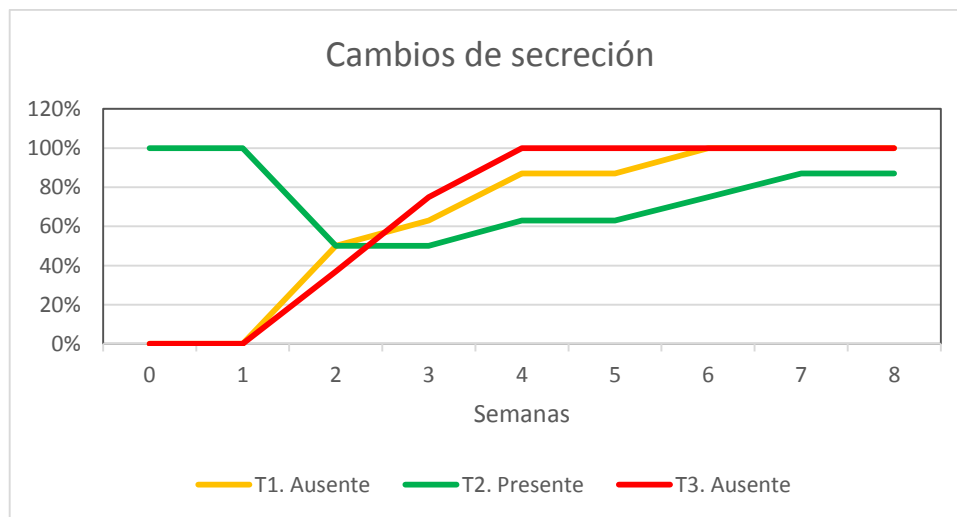


Figura 3. Cambios en la secreción. **Fuente:** Autora.

4.2. Examen histopatológico de los tumores.

La tabla 2 representa el porcentaje de casos con presencia de linfocitos infiltrantes en las dos muestras analizadas, donde no existen diferencias estadísticas entre las muestras, pero si existen diferencias entre los tratamientos ($p=0,045$) en la primera muestra, habiendo mayor presencia en el tratamiento 1 y 2, sobre el tratamiento 3.

Tabla 2. Porcentaje de presencia de linfocitos infiltrantes.

Tratamiento	Muestra 1	Muestra 2	Total
T1. Sulfato de Vincristina	87,5% ^b	37,5% ^a	62,50%
T2. Yatren Caseína	87,5% ^b	50,0% ^a	68,75%
T3. Combinado	37,5% ^a	50,0% ^a	43,75%
<i>P</i>	0,045	0,851	0,335

Superíndices diferentes (b) muestran diferencias significativas entre tratamientos

Fuente: Autora.

La tabla 3 representa el porcentaje de casos con presencia células apoptóticas en las dos muestras analizadas, donde no existen diferencias estadísticas entre las muestras ni tampoco entre los tratamientos ($p=0,773$) según la prueba no paramétrica de Kruskall Wallis.

Tabla 3. Porcentaje de presencia de células apoptóticas.

Tratamiento	Muestra 1	Muestra 2	Total
T1. Sulfato de Vincristina	62,5%	62,5%	62,50%
T2. Yatren Caseína	50,0%	37,5%	43,75%
T3. Combinado	37,5%	37,5%	37,50%
<i>P</i>	0,118	0,528	0,773

Fuente: Autora.



4.3. Presentación de efectos secundarios.

Respecto a variables como efectos secundarios (vómito y diarrea) y peso las variaciones fueron mínimas por tanto no tuvieron diferencia significativa. La condición corporal (CC) fue diferente en el T2 donde el 13% de las observaciones fueron de CC 2 y el 87% de CC 3; y, los tratamientos 1 y 3 (grupos de Sulfato de Vincristina y combinado) respectivamente todos se mantuvieron en CC 3 durante el estudio.

4.4. Cambios en las dimensiones de los tumores.

Los cambios de altura, ancho y espesor del tumor venéreo transmisible se analizaron de forma independiente para cada tratamiento y semana según un ANOVA de medidas repetidas (tratamiento y semana).

4.4.1. Alto

Con respecto al alto el T2 se mantiene sin presentar diferencias entre sí ($P > 0,05$) en las 8 semanas. El ANOVA presenta diferencias estadísticas entre tratamientos tanto para las variaciones individuales de alto ($p < 0,001$; EEM 0,04) como para las variaciones acumuladas ($p < 0,001$; EEM 0,12). Las diferencias entre semanas de la variación individual del alto también presentan diferencias estadísticas ($p < 0,001$; EEM 0,07), así como en la variación acumulada entre semanas ($p < 0,001$; EEM 0,19), que se desempata con los literales diferentes de la prueba de Tukey, según se observa en los anexos 2 y 3.

La interacción entre tratamientos y semanas tiene diferencias tanto en la variación individual ($p = 0,043$) como en la acumulada ($p < 0,001$). Esta variación (cm) se refleja en la figura 4, donde los literales diferentes hacen referencia a la variación entre tratamientos de cada semana y se evidencia que las diferencias estadísticas entre tratamientos se consolidan en la semana 7 donde T3 tiene mayor reducción que T1 y este a su vez es mayor que T2.

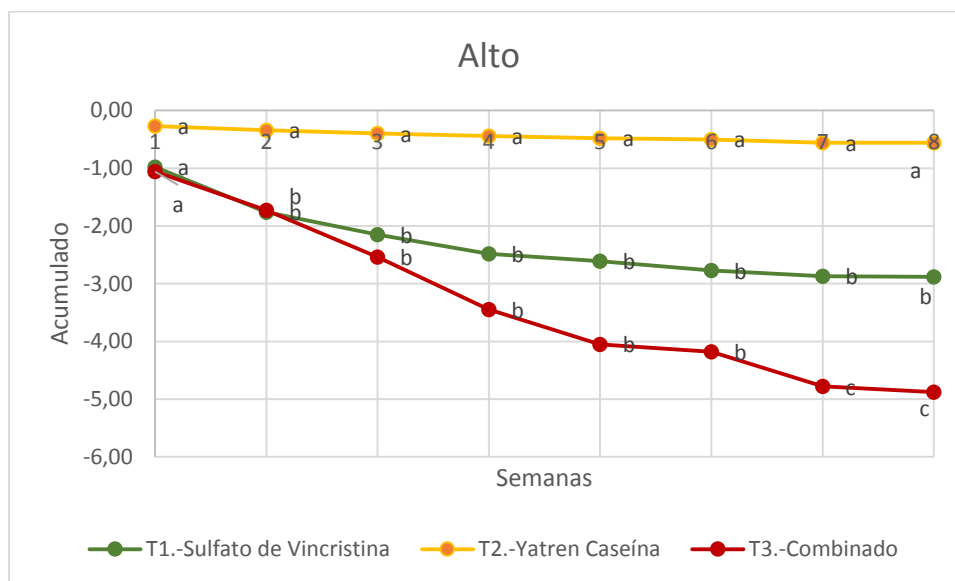


Figura 4. Reducción de altura acumulada (cm.) **Fuente:** Autora.

4.4.2. Ancho

Con respecto al ancho el T2 se mantiene sin presentar diferencias entre sí ($P > 0,05$) en las 8 semanas. El ANOVA presenta diferencias estadísticas entre tratamientos tanto para las variaciones individuales de ancho ($p < 0,001$; EEM 0,05) como para las variaciones acumuladas ($p < 0,001$; EEM 0,11). Las diferencias entre semanas de la variación individual del ancho también presentan diferencias estadísticas ($p < 0,001$; EEM 0,08), así como en la variación acumulada entre semanas ($p < 0,001$; EEM 0,18), que se desempata con los literales diferentes de la prueba de Tukey, según se observa en anexos 4 y 5.

La interacción entre tratamientos y semanas tiene diferencias tanto en la variación individual ($p = 0,003$) como en la acumulada ($p < 0,001$). Esta variación (cm) se refleja en la figura 5, donde los literales diferentes hacen referencia a la variación entre tratamientos de cada semana y se evidencia que las diferencias estadísticas entre tratamientos se consolidan en la semana 6 donde T3 tiene mayor reducción que T1 y este a su vez es mayor que T2.

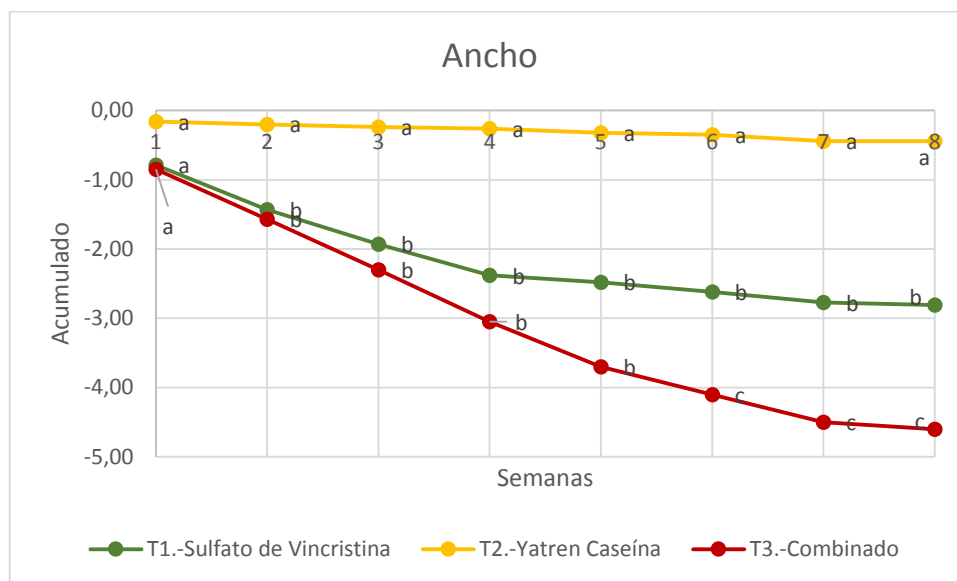


Figura 5. Reducción de ancho acumulado (cm.) **Fuente:** Autora.

4.4.3. Espesor

Con respecto al espesor existen diferencias entre tratamientos tanto para las variaciones de espesor ($p < 0,001$; EEM 0,02) como para las variaciones acumuladas ($p < 0,001$; EEM 0,04). Las diferencias entre semanas de la variación del espesor también presentan diferencias estadísticas ($p < 0,001$; EEM 0,03), así como en la variación acumulada entre semanas ($p < 0,001$; EEM 0,07), que se desempata con los literales diferentes de la prueba de Tukey, según se observa en los anexos 6 y 7.

La interacción entre tratamientos y semanas tiene diferencias tanto en la variación ($p = 0,003$) como en la acumulada ($p < 0,001$). Esta variación (cm) se refleja en la figura 6, donde los literales diferentes hacen referencia a la variación entre tratamientos de cada semana y se confirma que las diferencias son relativas únicamente al T2.

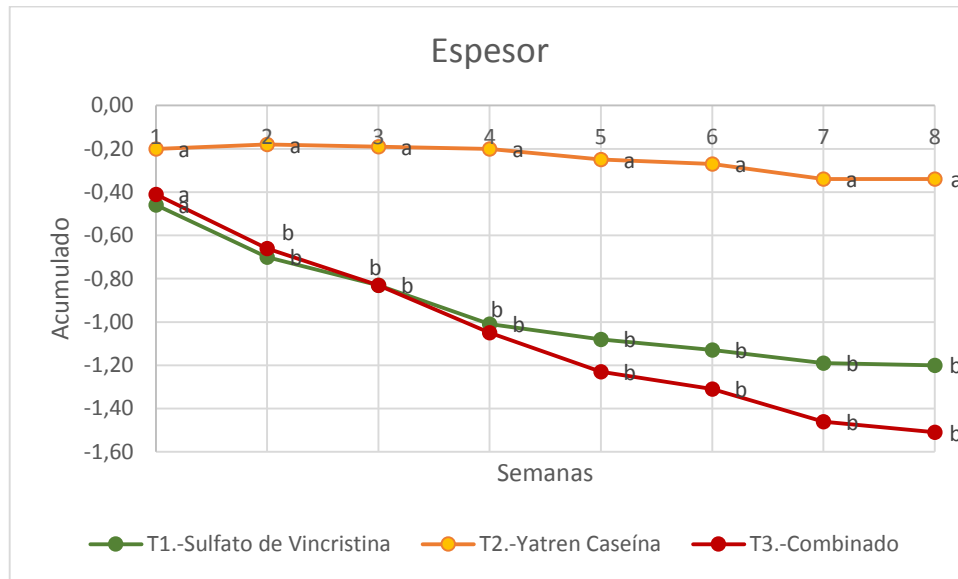


Figura 6. Reducción de espesor acumulado (cm.) **Fuente:** Autora.

4.5. Cambios hematológicos

Se realizó un análisis de varianza ANOVA de los hemogramas, para cuantificar la variación de cada elemento sanguíneo, para cada tratamiento, semana e interacción tratamiento y semana. El resumen de estas interacciones se observa en el anexo 8, donde se observa que existen diferencias estadísticas entre tratamientos ($p < 0,05$), más no en los cambios entre s

emanas, ni en la interacción tratamiento y semana.

4.5.1. Hematocrito, hemoglobina y eritrocitos

La comparativa entre semanas tanto para el hematocrito, hemoglobina y eritrocitos, determinó que no existen diferencias significativas ($P > 0,05$) para las semanas o su interacción. Pero al respecto de tratamientos para hematocrito y hemoglobina el T3, se diferencia ($P < 0,05$) frente a los otros tratamientos con valores superiores. Mientras que, al evaluar los hematíes el T3 si tiene diferencias significativas ($P < 0,05$) frente a T2 (figuras 7, 8 y 9).

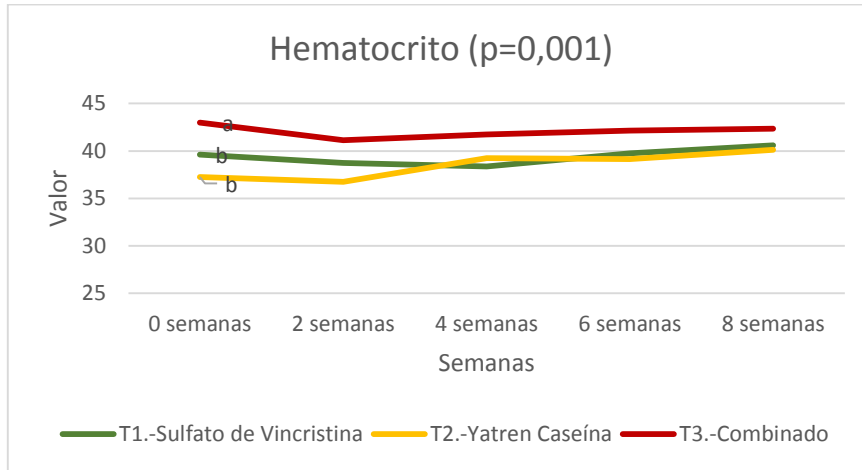


Figura 7. Variación de hematocrito. **Fuente:** Autora

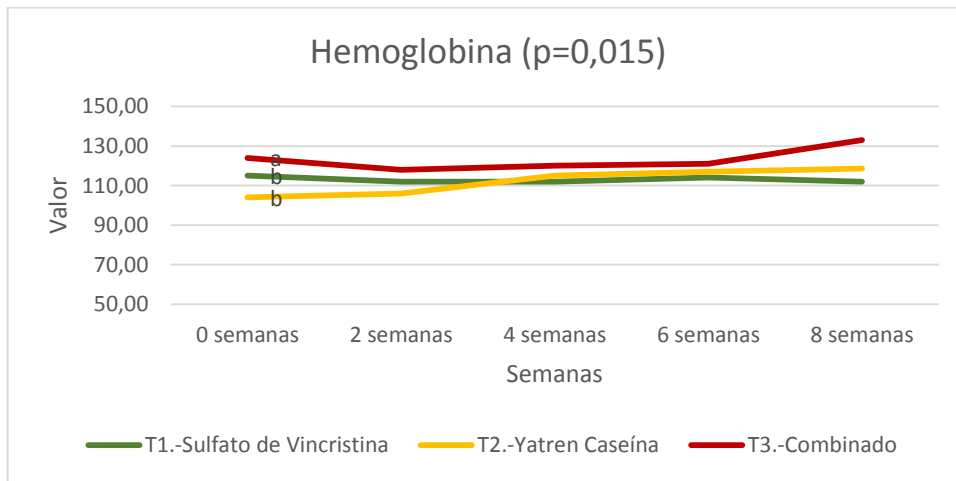


Figura 8. Variación de la hemoglobina. **Fuente:** Autora

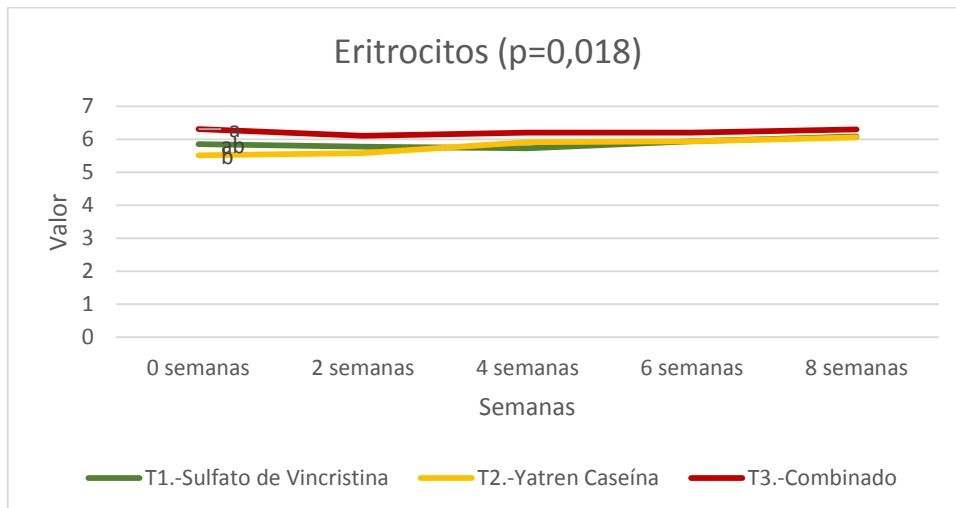


Figura 9. Variación de eritrocitos. **Fuente:** Autora

4.5.2. Recuento leucocitario

El recuento leucocitario no presenta diferencias entre semanas ($P>0,05$), pero a la evaluación entre tratamientos el T1 difiere ($P<0,05$) de T3 y T2. Esta variación se observa en la figura 10.

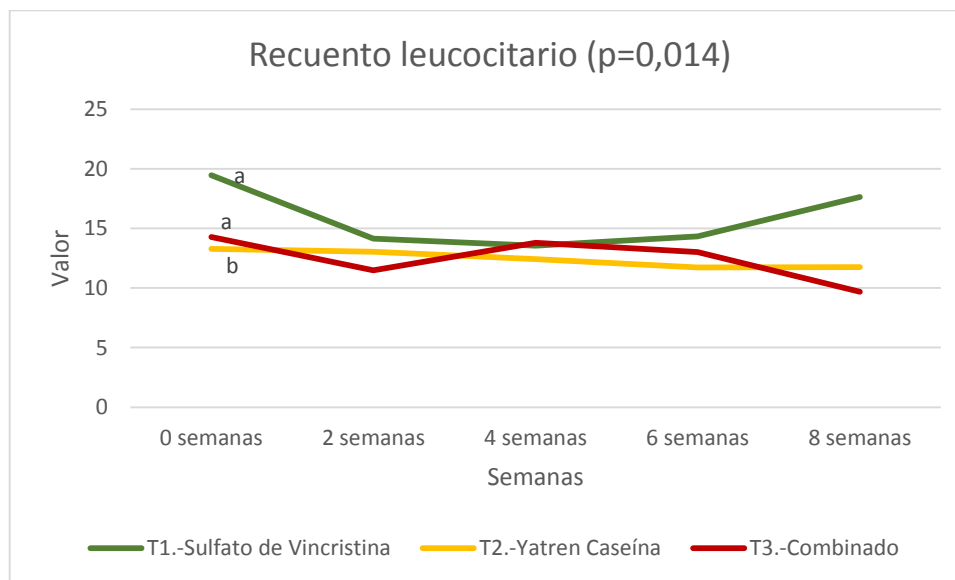


Figura 10. Variación de recuento leucocitario. **Fuente:** Autora

4.5.2.1. Neutrófilo en banda

La comparativa entre semanas para neutrófilos en banda tiene diferencias ($P<0,05$) entre la primera y segunda semana, para posteriormente establecerse con valores medios el resto de semanas. En lo que respecta a tratamientos no existen diferencias ($P>0,05$).

4.5.2.2. Neutrófilos segmentados

La comparativa entre semanas para los neutrófilos segmentados no presenta diferencias significativas. Al evaluar los tratamientos se observa que existe diferencias ($P<0,05$) donde el T1 presenta valores mayores que T3; y este a su vez tiene valores mayores que T2. En la figura 10 se observan los valores más altos en el T1 tanto en la semana 0 como en la semana 8, mientras tanto en T2 y T3 los valores son similares (figura 11).

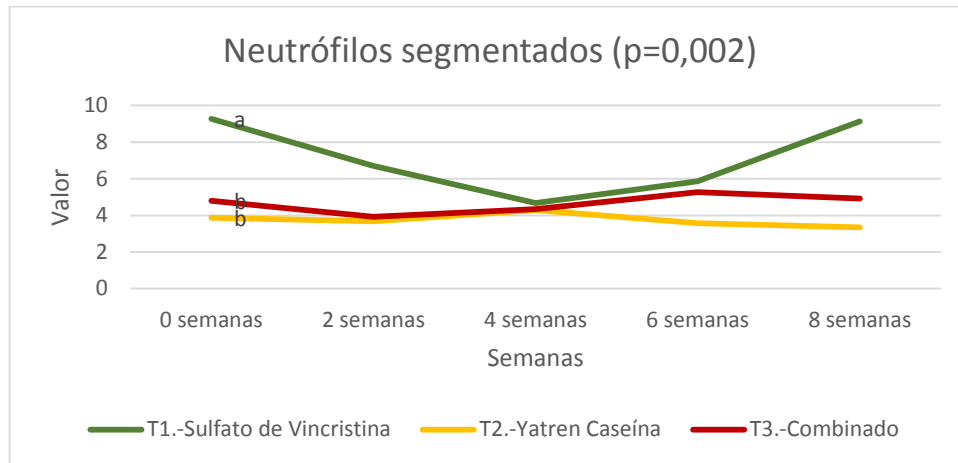


Figura 11. Variación de neutrófilos segmentados. **Fuente:** Autora

4.5.2.3. Eosinófilo

La comparativa entre semanas para eosinófilo determinó que no existen diferencias significativas; mientras que para los tratamientos T2, se diferencia ($P < 0,05$) frente a los T1, más no frente a T3 (figura 12).

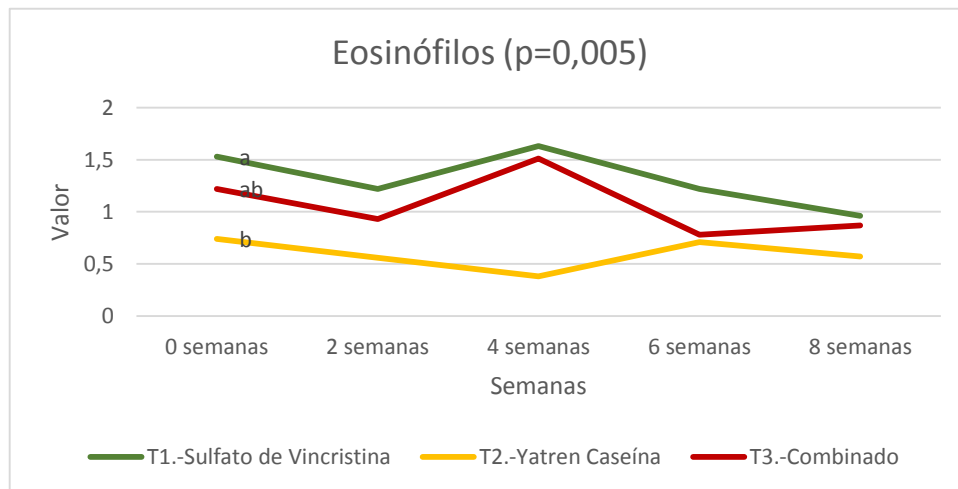


Figura 12. Variación de eosinófilos. **Fuente:** Autora

4.5.2.4. Linfocitos y monocitos.

La comparativa entre semanas para linfocitos y monocitos determinó que no existen diferencias significativas ($P > 0,05$) ni entre semanas ni tratamientos.

4.5.2.5. Plaquetas

La comparativa entre semanas para plaquetas no presenta diferencias significativas. Al evaluar los tratamientos se observa que existe diferencias ($P < 0,05$) donde el T1 es mayor a T3 y T2 (Tabla 19). Se evidenció valores menores ($P < 0,05$) para T2 y T3 en la semana 0; y valores superiores ($P < 0,05$), para T1 en la cuarta semana (figura 13).

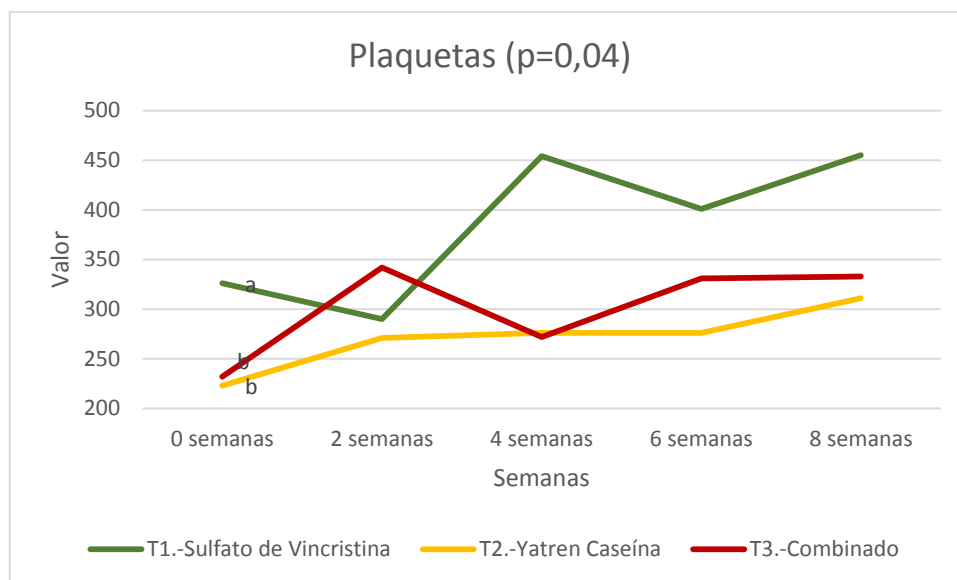


Figura 13. Variación de plaquetas. **Fuente:** Autora

4.5. Cambios en bioquímicas séricas

Se realizó un análisis de varianza de medidas repetidas sobre las bioquímicas séricas, para cuantificar la variación de cada elemento sanguíneo, para cada tratamiento, semana e interacción entre tratamiento y semana (anexo 9).

4.5.1. Creatinina

La comparativa de análisis múltiple de Tukey ($p=0,05$) para creatinina determinó que no existen diferencias significativas ($P > 0,05$) ni entre semanas ni tratamientos.

4.5.2. Urea

La figura 14, compara la urea en los tratamientos y demuestra que no existen diferencias entre semanas, pero el T3 guarda diferencias ($P < 0,05$) frente a T2. Además, observamos los valores inferiores en la semana 0 para el T3 y el mayor valor a la segunda semana del T2.

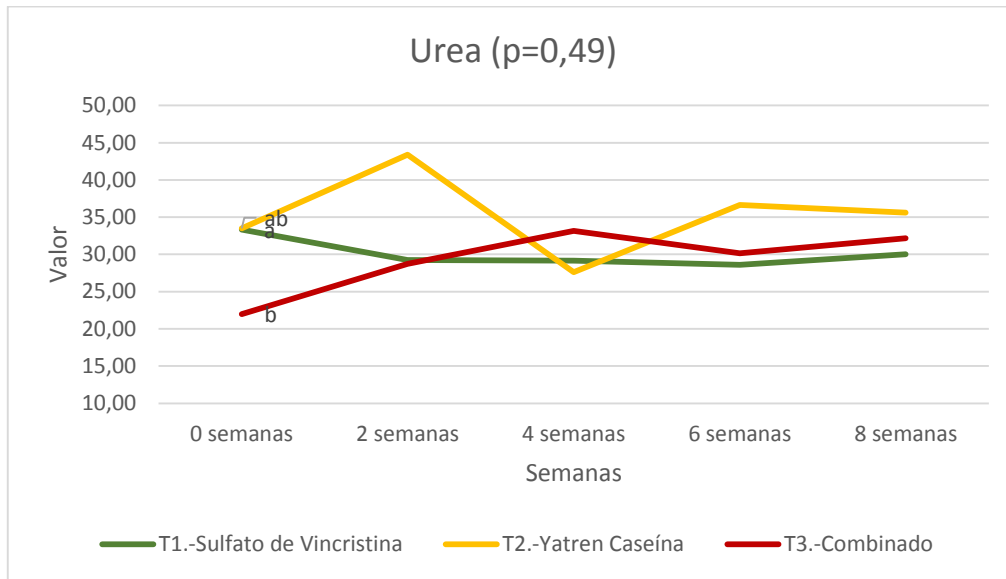


Figura 14. Variación de urea. **Fuente:** Autora

4.5.3. AST

La figura 15, que comparará el AST en los tratamientos demuestra los cambios de los promedios de cada uno de ellos, en donde no existen diferencias entre semanas, pero el T2 y T3 guarda diferencias frente al T1, siendo el T3 el grupo que siempre mantiene valores estadísticamente bajos ($P < 0,01$)

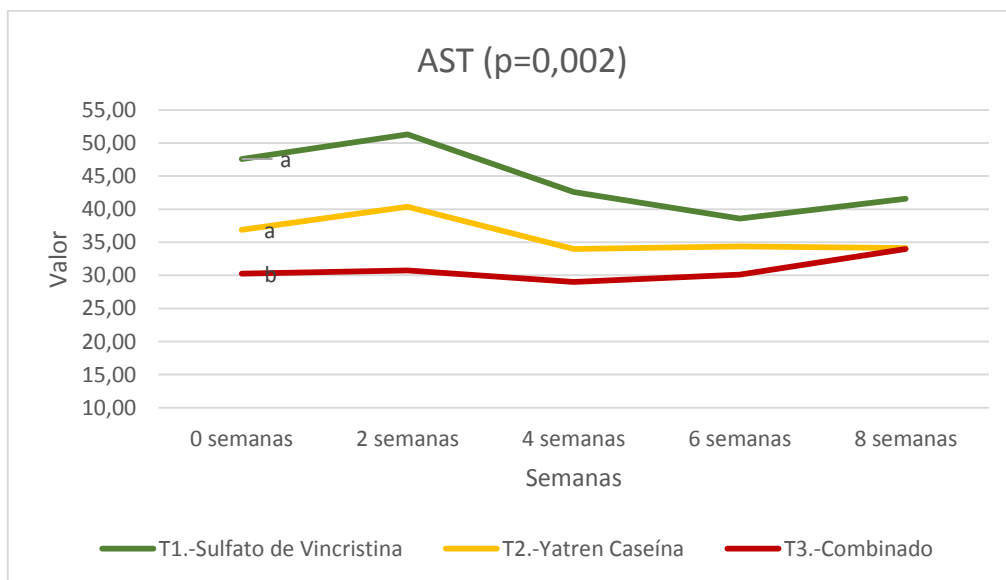


Figura 15. Variación de AST. **Fuente:** Autora

4.5.4. ALT

Los valores de ALT presentes en la figura 16, demuestran que el T2 presenta diferencia significativa ($P < 0,05$) frente a los otros dos tratamientos, que muestran valores inferiores.

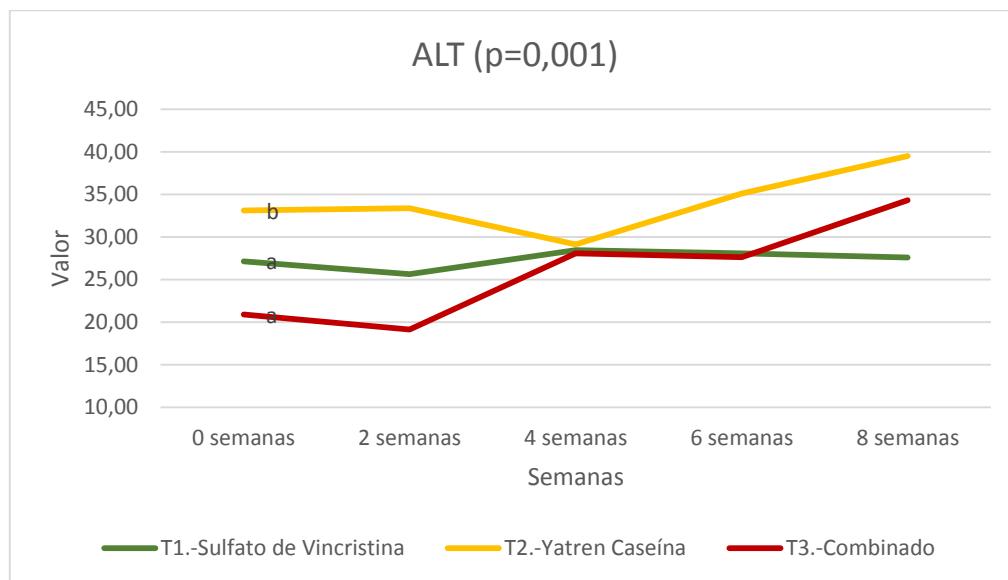


Figura 16. Variación de ALT. **Fuente:** Autora



CAPITULO V: DISCUSIÓN

En la investigación de un total de 24 pacientes, las hembras representaron el 58,33% de los casos (14/24) frente a tan solo el 41,67 % de pacientes machos (10/24), hallazgos semejantes al 64,9 % de pacientes hembras referido por Fernández *et al.* (2018). En cuanto a la raza la mayor predisposición racial presentada por los pacientes fue la raza mestiza 21 pacientes (88%) concordando con el dato reportado por Valençola *et al.* (2015) 53/70 pacientes (75,7%) que tampoco presentaron definición racial. En relación a la edad, 41,4% (29/70) de los animales presentaban edades entre dos a cuatro años semejante a las edades de la mayoría de pacientes de este estudio que presentaron entre 2 a 5 años (83,33%).

Jimenez and Leon (2017), destacan que la citología es una de las herramientas diagnósticas más útiles y concluyentes en la determinación del TVT gracias a la misma es posible la clasificación de la neoplasia en subtipos de acuerdo a la ubicación de los núcleos dentro del citoplasma celular; mediante el estudio se determinó que el subtipo de TVT con mayor presentación fue el subtipo linfocítico 91,66% lo que concuerda con lo expuesto por Santos do Amaral *et al.* (2007), quienes mencionan que de los tumores con localización genital el grupo linfocítico representa un 82,76%. Resultados que difieren de los resultados de Valençola *et al.* (2015) quienes reportaron que el subtipo más encontrado fue el plasmocítico 81,8% (72/88).

A la evaluación de las características macroscópicas de los tumores la consistencia friable se mantuvo en el 100% de los tumores que presentaron los pacientes del tratamiento 2, los cuales también tuvieron secreción sanguinolenta durante las semanas de tratamiento, a diferencia de los tratamientos 1 y 3 en los que se observó una ausencia de secreción ($P < 0,01$) a partir de la segunda semana de tratamiento. Corroborado con otra investigación donde a medida que se aplicaba el tratamiento con Sulfato de Vincristina la secreción sanguinolenta también fue disminuyendo (Fernández *et al.*, 2018).

En cuanto a la evaluación histopatológica de las muestras tumorales tomadas previo a la aplicación de la primera y tercera sesión de tratamientos se determinó que no existen diferencias significativas respecto al porcentaje de presentación de células



apoptóticas en las muestras. Aunque respecto a la presentación de linfocitos infiltrantes en el tumor si existen diferencias entre los tratamientos ($p=0,045$) habiendo mayor presencia en el tratamiento de Sulfato de Vincristina y de Yatren® Caseína, sobre el tratamiento combinado, lo cual concuerda con lo reportado por Sales *et al.*, (2012), quien reporta encontrar leucocitos en las muestras de sus tumores en estudio aunque en el mismo se presentó más predominio de neutrófilos infiltrantes.

La presentación de efectos secundarios gastrointestinales (vómito y diarrea) debido a la aplicación de los tratamientos no reportó diferencias significativas, datos parecidos a los expuestos por Nak *et al.* (2005), que reportó diarrea y pérdida de peso en solo 3/37 pacientes y por Quiroga and Espinoza (2016), que observaron signo de vómito solo en el grupo tratado con Sulfato de Vincristina. En cuanto a las variaciones de peso y condición corporal tampoco se reportaron diferencias significativas parecido a lo encontrado por Guerrero and Pérez (2010), quienes mencionan que el peso inicial de los pacientes con tratamiento quimioterapéutico se vio afectado en la etapa intermedia pero luego recuperarse una vez finalizó el tratamiento. Lo cual nos indica que la quimioterapia no necesariamente desmejora el peso ni la condición corporal de los pacientes en tratamiento.

Respecto a la reducción de las dimensiones tumorales en el estudio se obtuvo que el tratamiento 3 (combinación de Sulfato de Vincristina con Yatren®) mostró una diferencia significativa ($P<0.05$) entre tratamientos y diferencia altamente significativa ($P<0.01$) entre semanas, frente al tratamiento 1 (Sulfato de Vincristina) y estos dos frente al tratamiento 2 (Yatren®). En cambio para Quiroga and Espinoza (2016), el tratamiento únicamente con Sulfato de Vincristina es el que más rápidamente actúa (0.47 cm^3 diarios) en la regresión del TVT y pone en segundo lugar de eficacia el tratamiento con Ácido Yatrénico más caseína (Yatren®) que disminuyó 0.32 cm^3 al día, aunque en el presente estudio el tratamiento de Yatren® Caseína fue el que menos cambios significativos generó en los tumores.

De acuerdo a la evaluación de las alteraciones producidas por los tratamientos respecto a los valores de hemogramas y bioquímicas séricas; se determinó que entre tratamientos el T3 presenta los valores más altos en el caso de hematocrito, hemoglobina y eritrocitos ($P<0.05$). Carvajal *et al.*, (2016) en su estudio también



reportaron que el Sulfato de Vincristina presentó un efecto estimulante de la eritropoyesis, en especial después de la segunda aplicación. El estudio presentado por Fernández *et al.*, (2018), reportó que la mayoría de pacientes (26/37) presentaron rangos de hemoglobina, hematocrito y eritrocitos normales y solo 11 (29,7%) presentaron anemia pero a medida que se aplicaba el tratamiento quimioterapéutico la hemoglobina fue el único parámetro que tuvo incremento progresivo.

En el recuento de leucocitos el T1 ($P < 0.05$) presenta valores superiores frente a los otros tratamientos. Aunque para otros autores no hubo relación estadísticamente significativa ($p = 0,36$) entre el estatus inicial de los leucocitos y la cantidad de sesiones de tratamiento necesarias para la resolución del tumor (Fernández *et al.*, 2018). Para el comportamiento de los neutrófilos en banda los tratamientos del grupo T1 y T3 ($P < 0.05$) presentaron los valores más altos en la primera y segunda semana para después establecerse en valores promedio. En cuanto a los neutrófilos segmentados del tratamiento T1 ($P < 0.05$) presentan los valores más altos, concordando con los resultados obtenidos por Carvajal *et al.* (2016), que en su estudio debido al uso de Sulfato de vincristina también registraron un incremento en este parámetro aunque el mismo aumento no persistió en el tiempo.

Carvajal *et al.* (2016), menciona un recuento leucocitario normal excepto en los eosinófilos que presentaron un aumento leve, diferente a lo que se encontró en este estudio puesto que los eosinófilos del T2 ($P < 0.05$) tuvieron los valores más altos.

El analito plaquetas para el tratamiento 1 ($P < 0.05$) obtuvo los valores superiores respecto a los demás tratamientos. Contrastado con el impacto positivo del Sulfato de Vincristina sobre las plaquetas que indican Carvajal *et al.* (2016) y Plumb (2010), que manifiestan que en su estudio las plaquetas aumentaron a partir de los recuentos iniciales hasta el final del tratamiento, efecto basado en que el Sulfato de Vincristina es usado como un agente útil en los tratamientos de trombocitopenia inmunomediada. En discrepancia a lo reportado por Quiroga and Espinoza (2016), que mencionan que en su estudio las plaquetas en un inicio evidencian un ligero aumento para el grupo al que se le administró Sulfato de Vincristina.



Respecto a la bioquímica sérica, la creatinina no presentó valores significativos, pero los valores de urea en el tratamiento 3 fueron significativos ($P < 0.05$) frente al tratamiento 2. En los analitos hepáticos AST en el tratamiento 3 se obtuvieron los valores más bajos ($P < 0.01$) y ALT en el tratamiento 2 ($P < 0.05$) frente a los tratamientos 1 y 3. Los resultados obtenidos discrepan de Fernández *et al.* (2018), quienes valoraron el uso de Sulfato de Vincristina sobre los parámetros hematológicos y bioquímicos de pacientes con TVT y al análisis del suero, los valores de las enzimas hepáticas así como de analitos como urea y creatinina siempre estuvieron dentro los valores normales.



CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

De acuerdo a los resultados obtenidos se logró determinar que el inmunoestimulante Yatren® Caseína como medicamento único contra el TVT no es significativamente efectivo. Sin embargo, la asociación de este inmunoestimulante con el Sulfato de Vincristina, quimioterapéutico tradicionalmente usado para el tratamiento de TVT resultó ser benéfica, puesto, que produjo una regresión tumoral medida en centímetros de manera significativa al compararse con los otros dos tratamientos y altamente significativa en la comparación entre cada semana de aplicación de los mismos.

6.2. Recomendaciones.

Se recomienda asociar el inmunoestimulante Yatren® Caseína a la terapia convencional contra TVT, puesto que favorece la regresión tumoral en los pacientes; estimula el sistema inmune de los mismos haciendo que sea menor la presentación de efectos secundarios.

Los hemogramas y bioquímicas séricas deben convertirse en parte importante del protocolo de la terapéutica contra TVT, para monitorizar cualquier alteración en el paciente y ayudar a la toma de decisiones respecto al tratamiento.

Diagnosticar adecuadamente mediante las técnicas de citología e histopatología debe ser la base fundamental en procesos patológicos como el TVT.



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

- Ahuja, A., Singla, V., Sobti, D., & Imtiaz, N. (2017). Cutaneous and genital form of canine transmissible venereal tumor: A rare case. *Indian Veterinary Journal*, 94(7), 62–63. https://www.researchgate.net/publication/319008659_Cutaneous_and_genital_form_of_canine_transmissible_venereal_tumor_A_rare_case
- Alzamora, P. (2018). Estudio observacional retrospectivo multicéntrico para evaluar la efectividad clínica del fármaco Yatrén, en pacientes con parvovirus canino, del año 2017-2018 en hospitales veterinarios de Quito. [Universidad de las Américas]. In *Procedia Computer Science*. <http://dspace.udla.edu.ec/bitstream/33000/9982/7/UDLA-EC-TMVZ-2018-70.pdf>
- Antonov, A. (2015). Successful Treatment of Canine Transmissible Venereal Tumor Using Vincristine Sulfate. *Advances in Research*, 5(5), 1–5. <https://doi.org/10.9734/AIR/2015/20017>
- Arif, S., Das, N., Goswami, S., Bhuyan, M., Mahato, G., Pathak, M., & Das, A. (2017). Clinico-pathological study on metastatic form of canine Transmissible Venereal Tumour (TVT) and its therapeutic management. *International Journal of Chemical Studies*, 5(3), 593–595. <http://www.chemijournal.com/archives/2017/vol5issue3/PartI/5-3-128-351.pdf>
- Brusa, M. (2014). Compendio de las enfermedades de los caninos y felinos domesticos. In *Editorial de la Universidad Nacional de la Plata*. Editorial de la Universidad Nacional de la Plata. <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/37329>
- Carvajal, D., García, A., Maltes, J., Ortiz, D., & Valencia, A. (2016). Efecto del sulfato de vincristina sobre las célulashematológicas en un paciente con tumor venéreo transmisible (TVT). *Revista Electronica de Veterinaria*, 17(4), 1–13. <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n040416/041606.pdf>
- Castro, K., Strakova, A., Tinucci, M., & Murchison, E. (2017). Evaluation of a genetic assay for canine transmissible venereal tumour diagnosis in Brazil. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(2), 615–618. <https://doi.org/10.1111/vco.12205>



- Couto, C., & Nelson, R. (2010). Capítulo 57. Alteraciones de la vagina y del útero. In *Medicina Interna de pequeños animales* (Cuarta Ed, p. 917,918). Elsevier.
- Crossley, R., & Ramírez, J. A. (2017). Tumor venéreo transmisible canino de presentación atípica. *Revista de La Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia*, 64(3), 78–90. <https://doi.org/10.15446/rfmvz.v64n3.68695>
- D'Amico, G., Adagio, L., Lattanzi, D., Alvarez, A., Sanfilippo, S., & Bando, J. (2001). Tumor venéreo transmisible: importancia del tratamiento quimioterápico. *Anuario 2001*, 34–39. <http://www.biblioteca.unlpam.edu.ar/pubpdf/anuavet/n2001a06damico.pdf>
- De Nicola, D. (2009). Capítulo 4. Células redondas. In *Diagnóstico Citológico y Hematológico del Perro y el Gato* (Tercera Ed, p. 68,69). Elsevier.
- Den Otter, W., Hack, M., Jacobs, J., Tan, J., Rozendaal, L., & Van Moorselaar, R. (2015). Effective treatment of transmissible venereal tumors in dogs with vincristine and IL2. *Anticancer Research*, 35(6), 3385–3391. <http://ar.iiarjournals.org/content/35/6/3385.full.pdf+html>
- Domingo, V. (2016, January). Clinoncovet Revista clínica de oncología veterinaria. 1, 18. <https://www.multimedica.es/revistas/clinoncovet/details/51/46>
- Espinosa, A., Muñoz, L., & Nastar, R. (2008). Inmunoterapia como tratamiento alternativo para tumor venéreo transmisible: reporte de caso clínico. *Revista Facultad de Ciencias Agropecuarias*, 6(2), 46–52. <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:grdi7j68GfEJ:www.udla.edu.co/revistas/index.php/ciencias-agropecuarias/article/download/510/502+&cd=2&hl=es&ct=clnk&gl=ec>
- Farjanikish, G. (2016). Morphoathological Description of an Extra Genital Canine Transmissible Venereal Tumor. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 43(1), 2–4. <https://doi.org/10.16988/iuvfd.266473>
- Fernández, A., Montoya, M., & Pedraza, F. (2018). Parámetros hematológicos y bioquímicos en caninos naturalmente afectados por tumor venéreo transmisible



- tratados con sulfato de vincristina - Hematological and biochemical parameters in canines naturally affected with transmissible venereal tumor treated. *Revista de Salud Pública*, 19(6), 1–12.
<http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n060618/061806.pdf>
- Frampton, D., Schwenzer, H., Marino, G., Butcher, L., Pollara, G., Kriston, J., Venturini, C., Austin, R., Ferreira, K., Ketteler, R., Chain, B., Goldstein, R., Weiss, R., Beck, S., & Fassati, A. (2018). Molecular Signatures of Regression of the Canine Transmissible Venereal Tumor. *Cancer Cell*, 33(4), 620–633.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.003>
- Ganguly, B., Das, U., & Das, A. (2016). Canine transmissible venereal tumour: A review. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(1), 1–12.
<https://doi.org/10.1111/vco.12060>
- Guerrero, M., & Perez, P. (2010). *Evaluación de la efectividad de dos métodos terapéuticos para el tratamiento del tumor de Sticker en caninos (Canis familiaris) durante el periodo de Mayo a Noviembre 2010 AUTORES Br . Martha Rosa Guerrero Grijalva [Universidad Nacional Agraria].*
<https://cenida.una.edu.ni/Tesis/tnl73g934.pdf>
- Jimenez, L., & Leon, W. (2017). Tumor Venereo Transmisible (Tvt) En Canino Hembra Reporte De Caso. *Repository UDCA*, 14.
<https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/1439/1/CTVT.pdf>
- Martínez, E., & Lazaro, M. (2008). Citología del aparato reproductor. In *Atlas de citología clínica del perro y del gato* (Primera Ed, p. 157). Servet.
- Martínez, L., Prada, M., & Suarez, F. (2015, August). Uso del Ácido Yatrénico en el paciente oncológico e inmunodeprimido. *Referencias Para Consultorio*, 5, 17–22.
https://es.calameo.com/read/004435123ebdb829b9d84?fbclid=IwAR3rv_HWqzAU1XPX7oLOoytZyZh2JFW7HBz1N_hew9Lki5S__8p0iJFj_rY
- Milo, J., & Snead, E. (2014). A case of ocular canine transmissible venereal tumor. *Canadian Veterinary Journal*, 55(1), 1245–1249.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3866858/pdf/cvj_01_1245.pdf/?t



ool=EBI

- Mukaratirwa, S., & Gruys, E. (2003). Canine transmissible venereal tumour: Cytogenetic origin, immunophenotype, and immunobiology. A review. *Veterinary Quarterly*, 25(3), 101–111. <https://doi.org/10.1080/01652176.2003.9695151>
- Murchison, E., Wedge, D., Alexandrov, L., Fu, B., Martincorena, I., Ning, Z., Tubio, J., Werner, E., Allen, J., Barboza, A., Donelan, E., Marino, G., Fassati, A., Campbell, P., Yang, F., Burt, A., Weiss, R., & Stratton, M. (2014). Transmissible dog cancer genome reveals the origin and history of an ancient cell lineage. *Science*, 343(6169), 437–440. <https://doi.org/10.1126/science.1247167>
- Nak, D., Nak, Y., Cangul, I., & Tuna, B. (2005). A clinico-pathological study on the effect of vincristine on Transmissible Venereal Tumor in the dog. *J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med.*, 52(7), 366–370. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1439-0442.2005.00743.x>
- Ortiz, W., Duque, L., Sandoval, C., Castillo, C., & Bejarano, O. (2017). Efecto de Vincristina como método eficaz en tumor venéreo transmisible. *Revista Electronica de Veterinaria*, 18(10), 1–11. <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n101017/101720.pdf>
- Ostrander, E., Davis, B., & Ostrander, G. (2016). Transmissible Tumors: Breaking the Cancer Paradigm. *Trends in Genetics*, 32(1), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2015.10.001>
- Phelan, M., Aherne, A., FitzGerald, R. J., & O'Brien, N. M. (2009). Casein-derived bioactive peptides: Biological effects, industrial uses, safety aspects and regulatory status. *International Dairy Journal*, 19(11), 643–654. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2009.06.001>
- Plumb, D. (2010). *Manual de Farmacología Veterinaria* (Sexta Edic). Editorial Inter-Médica.
- Quiroga, I., & Espinoza, A. (2016). *TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS EN TUMOR VENÉREO TRANSMISIBLE EN CANINOS*. La Salle.



- Sales, F., Franco, S., Gervazoni, E., Massumi, V., Carvalho, O., & Almeida, L. (2012). Histopathological and Cytological Analysis of Transmissible Venereal Tumor in Dogs After Two Treatment Protocols. *Colloquium Agrariae*, 08(1), 36–45. <https://doi.org/10.5747/ca.2012.v08.n1.a077>
- Santiago, M., Jaro, M., Recuenco, F., Reyes, M., & Amparo, M. (2012). Clinical Profile of Canine Transmissible Venereal Tumor Cases. *Philippine Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 38(1), 63–72. https://www.researchgate.net/publication/269808931_Clinical_profile_of_canine_transmissible_venereal_tumor_cases
- Santos do Amaral, A., Bassani-Silva, S., Ferreira, I., Santos Da Fonseca, L., Evangelista De Andrade, F. H., Fernando, L., Gaspar, J., & Sousa Rocha, N. (2007). *Cytomorphological characterization of transmissible canine venereal tumor* Caracterização citomorfológica do tumor venéreo transmissível canino. 102, 563–564.
- Sella, C., Sant'anna, M., Wingeter, G., & Mello, M. (2015). Prevalence of different cytomorphological types of transmissible venereal tumours and the association with prognosis in dogs treated with vincristine sulphate - Retrospective study. *Semina:Ciencias Agrarias*, 36(6), 3795–3800. <https://doi.org/10.5433/1679-0359.2015v36n6p3795>
- Siddle, H., & Kaufman, J. (2015). Immunology of naturally transmissible tumours. *Immunology*, 144(1), 11–20. <https://doi.org/10.1111/imm.12377>
- Stockmann, D., Ferrari, H., Andrade, A., Lopes, R., Cardoso, T., & Luvizotto, M. (2011). Canine transmissible venereal tumors: Aspects related to programmed cell death. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 4(1), 67–75. [http://allthingscanid.org/Canine Transmissible Venereal Tumors Aspects Related to Programmed Cell Death.pdf](http://allthingscanid.org/Canine%20Transmissible%20Venereal%20Tumors%20Aspects%20Related%20to%20Programmed%20Cell%20Death.pdf)
- Strakova, A., & Murchison, E. (2014). The changing global distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumour. *BMC Veterinary Research*, 10(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0168-9>



- Tahira, S., Shoukat, S., & Sitwat, H. (2013). A Transmissible Venereal Tumor in a 2-Year Bitch: A Case Report Sarwat. *Research Journal for Veterinary Practitioners.*, 1(2), 14–15.
<https://nexusacademicpublishers.com/uploads/files/20130706221437.pdf>
- Valençola, R. A., Antunes, T. R., Sorgatto, S., Oliveira, B. B., Da Silva Godoy, K. C., & De Souza, A. I. (2015). Aspectos citomorfológicos e frequência dos subtipos do tumor venéreo transmissível canino no município de campo grande, mato grosso do sul, brasil. *Acta Veterinaria Brasilica*, 9(1), 82–86.
<https://periodicos.ufersa.edu.br/index.php/acta/article/view/5261/5756>
- Yadav, A., Bugalia, N., & Pandey, A. (2018). Haemato-Biochemical and Therapeutic Evaluation of Doxorubicin and Vincristine in Canine Transmissible Venereal Tumour. *Indian Journal of Animal Reproduction*, 39(2), 40–42.
https://www.researchgate.net/publication/321760207_HAEMATO-BIOCHEMICAL_AND_THERAPEUTIC_EVALUATION_OF_DOXORUBICIN_AND_VINCRISTINE_IN_CANINE_TRANSMISSIBLE_VENEREAL_TUMOUR



ANEXOS

Anexo 1. Tabla 4. Tipo de consistencia friable/denso.

Semana	Tipo de consistencia friable/denso						
	T1.-Sulfato de Vincristina		T2.-Yatren Caseína		T3.-Combinado		
	Valor	Friable	Denso	Friable	Denso	Friable	Denso
0	25%	75%	100%	0%	0%	100%	
1	25%	75%	100%	0%	0%	100%	
2	63%	37%	100%	0%	13%	87%	
3	75%	25%	100%	0%	25%	75%	
4	75%	25%	100%	0%	50%	50%	
5	75%	25%	100%	0%	63%	37%	
6	100%	0%	100%	0%	63%	37%	
7	100%	0%	100%	0%	84%	16%	
8	100%	0%	100%	0%	84%	16%	

Fuente: Autora.

Anexo 2. Tabla 4. Cambios de altura individual del TVT.

Semana	T1.-Sulfato de Vincristina	T2.-Yatren Caseína	T3.-Combinado	Total	Tukey entre semana	p	EEM
0							
1	0,98	0,27	1,06	0,60	C	0,068	0,21
2	0,78	0,06	0,66	0,47	BC	0,018	0,16
3	0,39	0,06	0,81	0,43	BC	0,006	0,13
4	0,33	0,04	0,91	0,40	BC	0,002	0,11
5	0,13	0,04	0,60	0,28	AB	0,001	0,10
6	0,16	0,03	0,30	0,2	AB	0,003	0,06
7	0,10	0,06	0,28	0,18	AB	0,019	0,06
8	0,01	0,00	0,09	0,05	A	0,017	0,02

Fuente: Autora.

**Anexo 3. Tabla 5.** Cambios de altura acumulada del TVT.

Semana	T1.- Sulfato de Vincristina	T2.- Yatren Caseína	T3.- Combinado	Total	Tukey entre semana	p	EEM
0							
1	-0,98	-0,27	-1,06	-0,60	D	0,068	0,21
2	-1,76	-0,34	-1,73	-1,07	CD	0,028	0,28
3	-2,15	-0,40	-2,54	-1,50	BC	0,002	0,35
4	-2,48	-0,44	-3,45	-1,90	AB	0,001	0,39
5	-2,61	-0,48	-4,05	-2,18	AB	0,001	0,42
6	-2,77	-0,50	-4,18	-2,36	A	0,001	0,43
7	-2,87	-0,56	-4,78	-2,56	A	0,001	0,44
8	-2,88	-0,56	-4,88	-2,61	A	0,001	0,44

Fuente: Autora.

Anexo 4. Tabla 6. Cambios individuales de ancho del TVT.

Semana	T1.- Sulfato de Vincristina	T2.- Yatren Caseína	T3.- Combinado	Total	Tukey entre semana	p	EEM
0							
1	0,79	0,16	0,85	0,77	D	0,067	0,24
2	0,64	0,04	0,73	0,50	CD	0,025	0,18
3	0,50	0,04	0,75	0,43	BC	0,001	0,09
4	0,45	0,03	0,73	0,42	BC	0,002	0,11
5	0,88	0,06	0,68	0,25	ABC	0,005	0,11
6	0,13	0,03	0,39	0,16	AB	0,061	0,07
7	0,16	0,09	0,35	0,15	AB	0,026	0,05
8	0,04	0,00	0,10	0,03	A	0,009	0,02

Fuente: Autora.

**Anexo 5. Tabla 7.** Cambios individuales de ancho acumulado del TVT.

Semana	T1.- Sulfato de Vincristina	T2.- Yatren Caseína	T3.- Combinado	Total	Tukey entre semana	p	EEM
0							
1	-0,79	-0,16	-0,85	-0,60	D	0,067	0,21
2	-1,43	-0,20	-1,57	-1,07	CD	0,005	0,28
3	-1,93	-0,24	-2,3	-1,50	BC	0,001	0,35
4	-2,38	-0,26	-3,05	-1,90	AB	0,001	0,39
5	-2,48	-0,32	-3,7	-2,18	AB	0,001	0,42
6	-2,62	-0,35	-4,1	-2,36	A	0,001	0,43
7	-2,77	-0,44	-4,5	-2,56	A	0,001	0,44
8	-2,81	-0,44	-4,6	-2,61	A	0,001	0,44

Fuente: Autora.

Anexo 6. Tabla 8. Cambios individuales de espesor del TVT.

Semana	T1.- Sulfato de Vincristina	T2.- Yatren Caseína	T3.- Combinado	Total	Tukey entre semana	p	EEM
0							
1	0,46	0,20	0,41	0,36	B	0,261	0,11
2	0,23	0,00	0,25	0,15	A	0,011	0,06
3	0,13	0,01	0,17	0,14	A	0,059	0,04
4	0,18	0,01	0,21	0,10	A	0,013	0,04
5	0,07	0,05	0,19	0,10	A	0,040	0,04
6	0,05	0,01	0,07	0,09	A	0,182	0,02
7	0,05	0,07	0,15	0,05	A	0,097	0,03
8	0,01	0,00	0,05	0,02	A	0,063	0,01

Fuente: Autora.

**Anexo 7. Tabla 9.** Cambios individuales de espesor acumulado del TVT.

Semana	T1.- Sulfato de Vincristina	T2.- Yatren Caseína	T3.- Combinado	Total	Tukey entre semana	p	EEM
0							
1	-0,46	-0,20	-0,41	-0,36	D	0,067	0,11
2	-0,70	-0,18	-0,66	-0,51	CD	0,005	0,13
3	-0,83	-0,19	-0,83	-0,62	BCD	0,001	0,14
4	-1,01	-0,20	-1,05	-0,75	ABC	0,001	0,15
5	-1,08	-0,25	-1,23	-0,88	AB	0,001	0,15
6	-1,13	-0,27	-1,31	-0,90	AB	0,001	0,16
7	-1,19	-0,34	-1,46	-1,00	A	0,001	0,16
8	-1,20	-0,34	-1,51	-1,02	A	0,001	0,16

Fuente: Autora.



Anexo 8. Tabla 10. Cambios hematológicos en hemograma (tratamientos, semanas y entre tratamiento y semana).

VARIABLE	T1.- Sulfato de Vincristina	T2.- Yatren Caseína	T3.- Combinado	Valor p	Semana 0	Semana 2	Semana 4	Semana 6	Semana 8	Valor p	Valor p Tratamiento por semana
LINEA ROJA											
Hematocrito \bar{x}	39,32	38,5	42,05	0,001*	39,96	38,88	39,79	40,33	40,94	0,55	0,970
D.E.	±0,81	±0,77	±0,83		±1,35	±1,27	±0,96	±0,74	±0,91		
EEM	0,70	0,67	0,69		0,87	0,87	0,87	0,87	0,97		
Hemoglobina \bar{x}	113	112	125	0,015*	115	113	116	119	122	0,37	0,844
D.E.	±2,70	±2,95	±3,84		±4,71	±4,87	±3,90	±3,52	±4,26		
EEM	2,72	2,62	2,69		3,38	3,38	3,38	3,38	3,80		
Eritrocitos \bar{x}	5,86	5,8	6,22	0,018*	5,91	5,8	5,95	6,03	6,14	0,51	0,976
D.E.	±0,13	±0,12	±0,14		±0,21	±0,19	±0,15	±0,11	±0,14		
EEM	0,11	0,11	0,11		0,14	0,14	0,14	0,14	0,15		
LINEA BLANCA											
Recuento leucocitos \bar{x}	15,68	12,45	12,6	0,014*	15,69	12,89	13,26	13,02	12,66	0,31	0,668
D.E.	±1,05	±0,68	±0,90		±1,34	±1,00	±0,87	±1,15	±1,50		
EEM	0,87	0,86	0,86		1,08	1,08	1,08	1,08	1,21		
Neutrófilos en banda \bar{x}	3,4	3,53	2,78	0,310	4,07	2,6	3,01	3,36	3,14	0,25	0,455
D.E.	±0,45	±0,35	±0,34		±0,61	±0,34	±0,37	±0,51	±0,63		
EEM	0,38	0,36	0,37		0,47	0,47	0,47	0,47	0,52		



Neutrófilos segmentados \bar{x}	6,97	3,75	4,63	0,002*	5,98	4,76	4,38	4,9	5,37	0,5	0,428
D.E.	$\pm 0,80$	$\pm 0,28$	$\pm 0,55$		$\pm 0,97$	$\pm 0,65$	$\pm 0,60$	$\pm 0,63$	$\pm 1,10$		
EEM	0,55	0,53	0,54		0,68	0,68	0,68	0,68	0,77		
Eosinófilo \bar{x}	1,34	0,59	1,07	0,005*	1,16	0,91	1,17	0,91	0,77	0,68	0,931
D.E.	$\pm 0,21$	$\pm 0,07$	$\pm 0,16$		$\pm 0,18$	$\pm 0,23$	$\pm 0,28$	$\pm 0,15$	$\pm 0,14$		
EEM	0,16	0,16	0,16		0,20	0,20	0,20	0,20	0,23		
Linfocito \bar{x}	2,98	3,76	2,7	0,201	3,41	3,76	3,36	2,54	2,59	0,43	0,992
D.E.	$\pm 0,27$	$\pm 0,52$	$\pm 0,42$		$\pm 0,58$	$\pm 0,64$	$\pm 0,55$	$\pm 0,43$	$\pm 0,53$		
EEM	0,44	0,42	0,43		0,55	0,55	0,55	0,55	0,61		
Monocitos \bar{x}	1,08	0,75	0,87	0,150	0,98	0,98	1	0,69	0,79	0,55	0,918
D.E.	$\pm 0,18$	$\pm 0,07$	$\pm 0,09$		$\pm 0,21$	$\pm 0,17$	$\pm 0,16$	$\pm 0,12$	$\pm 0,11$		
EEM	0,12	0,12	0,12		0,15	0,15	0,15	0,15	0,17		
Plaquetas \bar{x}	380	271	300	0,004*	261	302	334	336	355	0,16	0,565
D.E.	$\pm 38,7$	$\pm 13,3$	$\pm 22,0$		$\pm 28,4$	$\pm 34,1$	$\pm 34,7$	$\pm 35,7$	$\pm 42,5$		
EEM	23,57	22,67	23,26		29,27	29,27	29,27	29,27	32,89		

*Diferencias Significativas ($p < 0,05$) Fuente: Autora

**Anexo 9. Tabla 11.** Cambios bioquímica sérica (tratamientos, semanas y entre tratamiento y semana).

VARIABLE	T1.-	T2.-	T3.-	Valor p	Semana	Semana	Semana	Semana	Semana	Valor p	Valor p tratamiento x semana
	Sulfato de Vincristina	Yatren Caseína	Combinado		0	2	4	6	8		
QUÍMICA SANGUÍNEA											
Urea \bar{x}	30,07	35,35	29,12	0,049*	29,68	33,79	29,97	31,78	33,05	0,73	0,241
D.E.	$\pm 2,40$	$\pm 1,65$	$\pm 1,90$		$\pm 2,71$	$\pm 3,16$	$\pm 2,21$	$\pm 2,44$	$\pm 2,45$		
EEM	1,96	1,89	1,93		2,43	2,43	2,43	2,43	2,74		
Creatinina \bar{x}	0,986	0,921	0,889	0,067*	0,968	0,917	0,947	0,926	0,89	0,61	0,937
D.E.	$\pm 0,03$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$		$\pm 0,04$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,04$		
EEM	0,03	0,03	0,03		0,03	0,03	0,03	0,03	0,04		
AST \bar{x}	44,52	35,95	30,66	0,002*	38,24	40,79	35,17	34,36	36,05	0,51	0,968
D.E.	$\pm 3,16$	$\pm 1,76$	$\pm 1,23$		$\pm 3,14$	$\pm 4,40$	$\pm 2,86$	$\pm 1,83$	$\pm 1,47$		
EEM	2,31	2,19	2,26		2,82	2,82	2,82	2,82	2,23		
ALT \bar{x}	27,36	34,05	25,58	0,001*	27,06	26,04	28,56	30,28	34,74	0,1	0,584
D.E.	$\pm 1,32$	$\pm 2,22$	$\pm 1,44$		$\pm 3,12$	$\pm 2,21$	$\pm 1,92$	$\pm 1,64$	$\pm 2,36$		
EEM	1,78	1,69	1,74		2,18	2,18	2,18	2,18	2,49		

*Diferencias Significativas ($p < 0,05$) Fuente: Autora

**Anexo 10. Hoja clínica**

UNIVERSIDAD DE CUENCA
Facultad de Ciencias Agropecuarias

MAESTRÍA DE MEDICINA CANINA Y FELINA

Tema de la Tesis de Grado: Evaluación de la aplicación de un inmunostimulante en el tratamiento del tumor venéreo transmisible canino.

Autor: Noemí Elizabeth Aroca Rivera

Fecha: _____

Datos del propietario		Datos del paciente	
Nombres:		Nombre:	peso:
Ciudad:		Especie:	raza:
Dirección:		Edad:	sexo:
Teléfonos:		Tamaño:	color:

Anamnesis

Hembra Ultimo celo: Macho Número de montas.

 Fecha y tipo de parto: _____

Enfermedades anteriores: _____ tratamientos anteriores: _____

Alimentación: _____

Conducta: tranquilo () nervioso () agresivo ()

Motivo de consulta**Examen clínico**

Temperaturas °C

Frecuencias

Cardiacas lt/min

Frecuencias

respiratorias r/min

Color de mucosas

Linfonódulos

LISTA DE PROBLEMAS

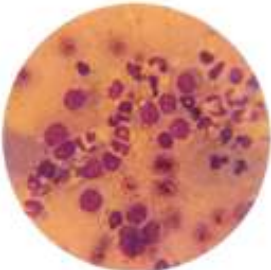
Diagnóstico presuntivo (con fundamentación)

Exámenes complementarios

Cuadro hemático: química sanguínea: Histopatológico citología:

Fuente: Autora

Anexo 11. Hoja de reporte de regresión tumoral y evaluación citológica

Hoja de reporte de regresión tumoral y evaluación citológica		
Paciente: Lucas	Muestra obtenida por:	
Sexo. Macho		
Edad. 2 años 6 meses		
Raza. Mestiza		
	Impronta X	Punción con aguja fina.
CARACTERISTICAS TUMORALES	Tumor único, con presencia de secreción sanguinolenta escasa, de coloración rojiza y consistencia densa.	
	Morfología celular: población de células redondas tipo Plasmocítico. Citoplasma celular: escaso, con bordes definidos, suave coloración basófila. Núcleos: redondos y grandes con patrón de cromatina engrosada. Vacuolas: pequeñas y escasas. Presencia de células inflamatorias (Neutrófilos).	

MEDIDAS DEL TUMOR			
SEMANAS	ALTO cm	ANCHO cm	ESPESOR cm
Inicio	2,00	2,50	1,00
Semana 1	1,80	1,90	0,70
Semana 2	1,10	1,30	0,50
Semana 3	1,00	0,90	0,30
Semana 4	0,70	0,70	0,20
Semana 5	0,70	0,60	0,10
Semana 6	0,50	0,50	0,10
Semana 7	0,30	0,30	0,10

Fuente: Autora

**Anexo 12. Hoja de registro de valores hematológicos y bioquímicos****Registro de resultados de exámenes de sangre**

Paciente:	Raza.	
Sexo.	Edad.	
Reporte de hemograma		
Parámetros	Valor hallado	Rangos referenciales
Hematocrito		(0,37 - 0,55) L/L
Hemoglobina		(120,00 - 180,00) g/L
Recuento de glóbulos rojos		(5,50 - 8,50) $\times 10^{12}/L$
Recuento Leucocitario		(6,00 - 18,00) $\times 10^9/L$
Neutrófilos en banda		(0,00 - 0,30) $\times 10^9/L$
Neutrófilos segmentados		(3,00 - 11,50) $\times 10^9/L$
Eosinófilos		(0,10 - 1,25) $\times 10^9/L$
Basófilos		(0,00 - 0,10) $\times 10^9/L$
Linfocitos		(1,00 - 4,80) $\times 10^9/L$
Monocitos		(0,15 - 1,35) $\times 10^9/L$
Plaquetas		(150,00-500,00) $\times 10^9/L$
Reporte de bioquímica sanguínea		
Sustratos		
Urea		(2,50 - 8,50) mmol/L
Creatinina		(40,00-133,00) $\mu\text{mol}/L$
Enzimas		
AST		(18,00 - 69,00) U/L
ALT		(19,00 - 72,00) U/L

Fuente: Autora



Anexo 13. Hoja de registro de presentación de efectos adversos a los tratamientos

Variables	Sexo		Edad (años)			Raza		Condición reproductiva		Condición corporal					Efectos secundarios luego de tratamientos		
	Macho	Hembra	>2	2-5	>5	Mestizo	Otras	Esterilizado	Entero	1	2	3	4	5	Vomito	Diarrea	Pérdida o ganancia de peso

Fuente: Autora

Anexo 14. Registro de medidas de los tumores.



Fuente: Autora

Anexo 15. Aplicación de tratamientos.



Fuente: Autora

Anexo 16. Toma de muestras de los pacientes.



Fuente: Autora



Anexo 17. Reporte de exámenes de sangre.



RESULTADOS

DATOS

Clinica Veterinaria:	ANIMALANDIA		
Médico:	NOEMÍ AROCA		
Propietario:	TATIANA VALAREZO		
Paciente:	LUCAS	Especie:	CANINO
Raza:	MESTIZO	Edad:	1 AÑO Y MEDIO
Sexo:	MACHO	Peso:	31.40 K.G
Recepción de la muestra:	05/03/2021	Fecha de informe:	05/03/2021

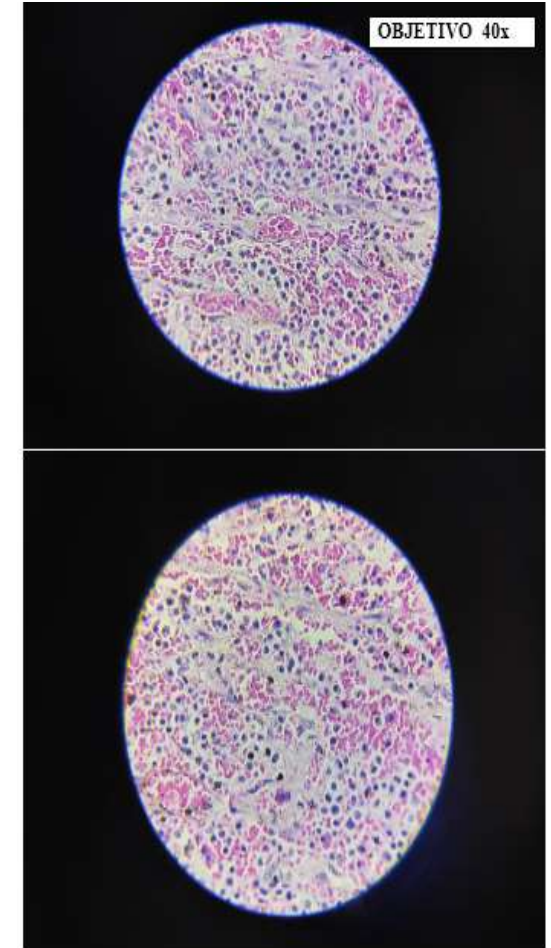
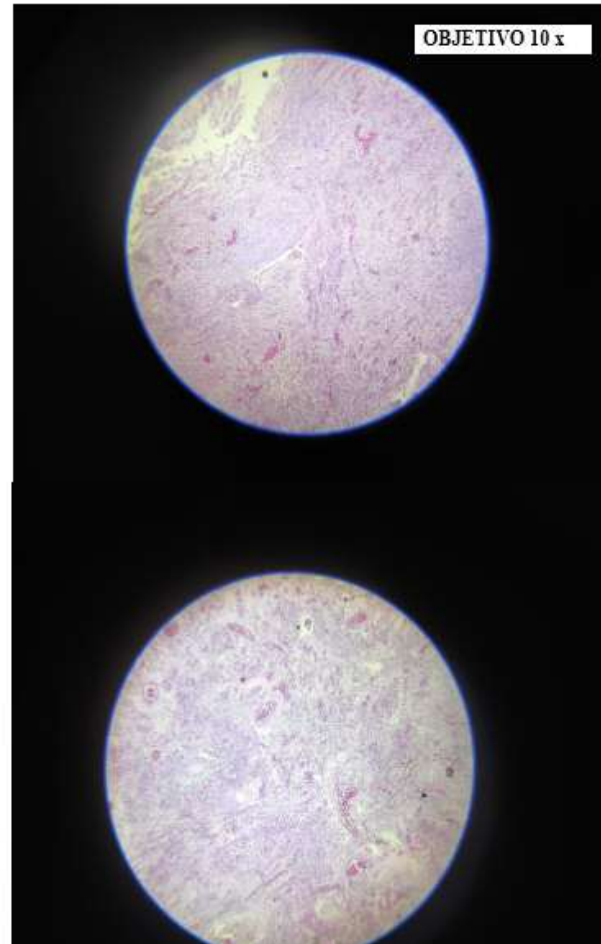
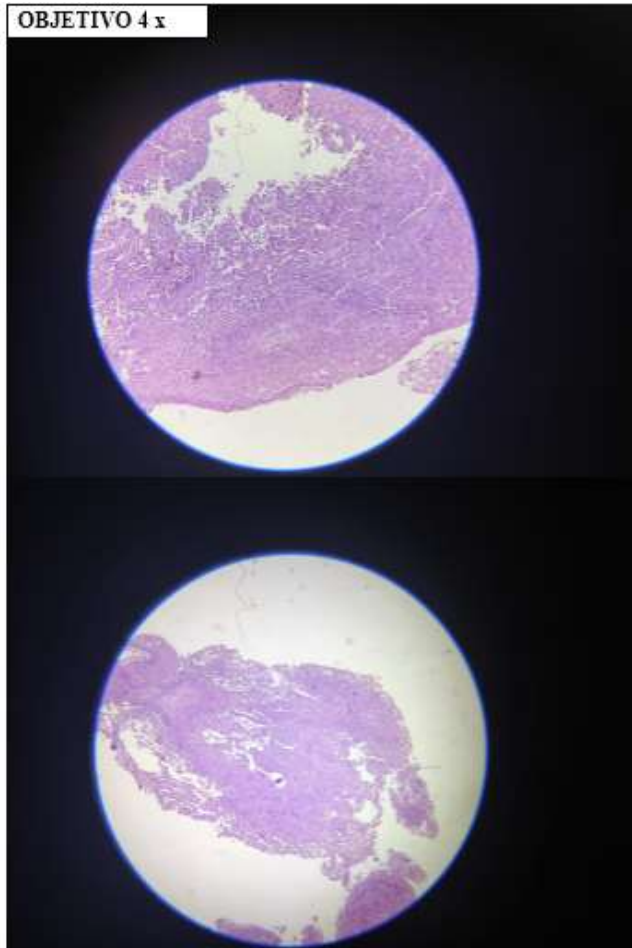
HEMOGRAMA COMPLETO

DETERMINACIÓN	VALOR HALLADO	VALOR REFERENCIAL	UNIDADES
Hematocrito	38	37 - 55	%
Sólidos Totales	83.00	60 - 79,00	g/L
Hemoglobina	115.00	120,00 - 180,00	g/L
Eritrocitos	5.70	5,50 - 8,50	$\times 10^{12}/L$
VCM	66.67	60,00 - 77,00	fl
HCM	20.18	19,50 - 24,50	pg
CHCM	302.63	320,00 - 360,00	g/L
RDWc	16.30	12,00 - 15,00	%
Recuento Leucocitario:	25.72	6,00 - 18,00	$\times 10^9/L$
Fórmula Leucocitaria Relativa:			
Neutrófilos en banda:	40	0,00 - 3,00	%
Neutrófilos segmentados:	42	66,00 - 77,00	%
Eosinófilos:	0	2,00 - 10,00	%
Basófilos:	0	0,00 - 1,00	%
Linfocitos:	14	12,00 - 30,00	%
Monocitos:	4	3,00 - 10,00	%
Fórmula Leucocitaria Absoluta:			
Neutrófilos en banda:	10.29	0,00 - 0,30	$\times 10^9/L$
Neutrófilos segmentados:	10.80	3,00 - 11,50	$\times 10^9/L$
Eosinófilos:	0.00	0,10 - 1,25	$\times 10^9/L$
Basófilos:	0.00	0,00 - 0,10	$\times 10^9/L$
Linfocitos:	3.60	1,00 - 4,80	$\times 10^9/L$
Monocitos:	1.03	0,15 - 1,35	$\times 10^9/L$
Recuento Plaquetario	263.00	150,00 - 500,00	$\times 10^9/L$
Plasma:	Ligeramente Hemolizado		
Test de Wco:	Negativo		
Hemoparásito:	No se observan		
Morfología:	Serie Roja:	Anisocitosis + Hipocromasia +	
	Serie Blanca:	Linfocitos Reactivos	
	Serie Megacariocítica:	Agregados plaquetarios +	
Interpretación:	Leucocitosis. Gran desvío a la izquierda degenerativa.		
Observación:	---		
Condición de la muestra:	Normal		

Información:

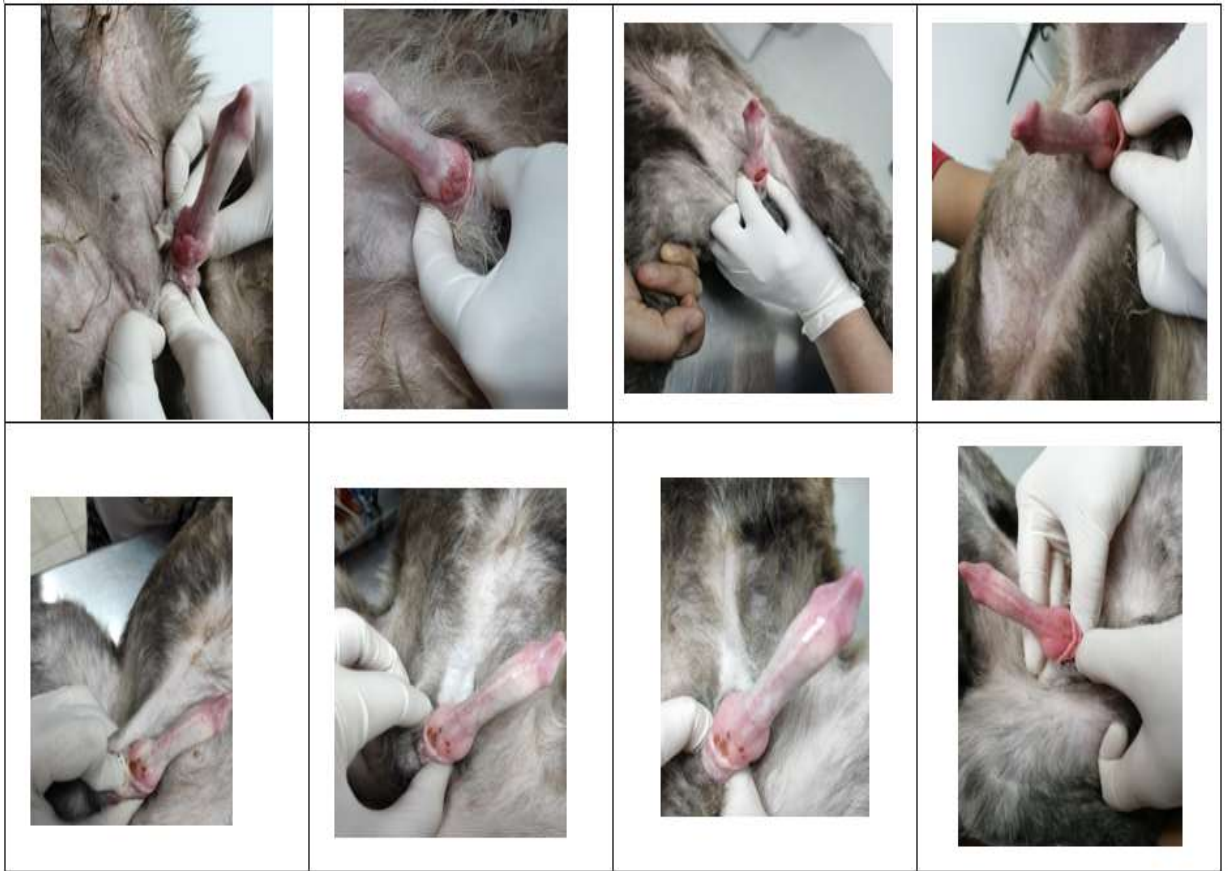
SPIC: SEDMA-6114-RICAO
Reg. Sanidad N° 001-16-0442125
Dirección: Av. Rocafuerte s/n de Octubre / Plaza - El Oro / Avilab

Anexo 18. Fotografías de imágenes microscópicas de biopsias



Fuente: Autora

Anexo 19. Registro fotográfico de regresión tumoral.



Fuente: Autora



Fuente: Autora



Fuente: Autora