

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO
USFQ**

Colegio de Ciencias de la Salud

**Respuesta ante la combinación terapéutica de quimioterapia,
radioterapia e inmunoterapia en un paciente canino Labrador
Retriever con osteosarcoma vertebral.**

Caso clínico

María Alejandra Ordóñez Avila

Medicina Veterinaria

Trabajo de fin de carrera presentado como requisito
para la obtención del título de
Médico Veterinario

Quito, 18 de mayo de 2021

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

HOJA DE CALIFICACIÓN DE TRABAJO DE FIN DE CARRERA

**Respuesta ante la combinación terapéutica de quimioterapia,
radioterapia e inmunoterapia en un paciente canino Labrador
Retriever con osteosarcoma vertebral**

Caso clínico

María Alejandra Ordóñez Avila

Nombre del profesor, Título académico Rommel Lenin Vinueza DMVZ, M.Sc

Quito, 18 de mayo de 2021

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombres y apellidos: María Alejandra Ordóñez Avila

Código: 00138367

Cédula de identidad: 1723006886

Lugar y fecha: Quito, 18 de mayo de 2021

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETheses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following capstone project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETheses>.

RESUMEN

El osteosarcoma es la neoplasia ósea más recurrente en caninos, que afecta al esqueleto axial y al apendicular. El presente trabajo describe el caso de un canino, raza Labrador Retriever de 6 años que llegó a consulta con signos de dolor, letargia y anomalías neurológicas. Los exámenes que ayudan a orientar el diagnóstico son radiografías y resonancia magnética, debido a que permiten observar la ubicación, extensión y posible afectación de órganos adyacentes a la neoplasia. No obstante, la histopatología es el examen determinante, donde se observa la diferenciación celular característica del osteosarcoma y se confirma el diagnóstico. Para su tratamiento, existen distintos fármacos, protocolos y procedimientos que se enfocan en controlar tanto su tamaño como su diseminación. La combinación de múltiples terapias es lo más recomendado ya que puede prolongar su tiempo de vida. En este caso, se administró quimioterapia, radioterapia estereotáctica e inmunoterapia. Sin embargo, el osteosarcoma tiene una alta tendencia a desarrollar metástasis en pulmones o huesos. Esto se puede evidenciar a los pocos meses de establecido el diagnóstico. Siendo así que ningún tratamiento es curativo y el pronóstico es grave. El objetivo de este trabajo fue analizar el efecto de la combinación terapéutica de los tratamientos mencionados para impedir la proliferación metastásica del osteosarcoma vertebral en este paciente.

Palabras clave: canino, neoplasia, osteosarcoma, combinación terapéutica, metástasis

ABSTRACT

Osteosarcoma is the most recurrent bone neoplasm in canines, affecting the axial and appendicular skeleton. The present work describes the case of 6-year-old Labrador Retriever, that came to the hospital with signs of pain, lethargy, and neurological abnormalities. The imaging tests that help to guide de diagnosis are radiographs and magnetic resonance imaging, because they allow the observation of the location, extension, and possible involvement of organs adjacent to the neoplasm. However, the histopathology is the determining test, where the cellular differentiation characteristic of osteosarcoma is observed, and the diagnosis is confirmed. For its treatment, there are different drugs, protocols and procedures that focus on controlling both its size and its dissemination. The combination of multiple therapies is the most recommended since it can prolong its life span. In this case, chemotherapy, stereotactic radiotherapy, and immunotherapy were administered. However, osteosarcoma has a high tendency to develop metastases in the lungs or bones. This can be evidenced a few months after the diagnosis is established. Thus, no treatment is curative, and the prognosis is severe. The aim of this work was to analyze the effect of the therapeutic combination of the treatments mentioned to prevent the metastatic proliferation of the vertebral osteosarcoma in this patient.

Keywords: canine, neoplasm, osteosarcoma, therapeutic combination, metastasis

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	9
PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO.....	11
METODOLOGÍA.....	15
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	27
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
ANEXO A: RADIOGRAFÍA LATEROLATERAL Y VENTRODORSAL DE LA COLUMNA TORACOLUMBAR.....	33
ANEXO B: RESULTADO DE ECOGRAFÍA ABDOMINAL.....	34
ANEXO C: PROTOCOLO ANESTÉSICO UTILIZADO PARA LA BIOPSIA ...	35
ANEXO D: RESULTADOS DE LA HISTOPATOLOGÍA	36
ANEXO E: RADIOGRAFÍA LATEROLATERAL Y DORSOVENTRAL DE LA COLUMNA TORACOLUMBAR.....	38
ANEXO F: RADIOGRAFÍA LATEROLATERAL Y VENTRODORSAL DE TÓRAX.....	39

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Parámetros fisiológicos del paciente tomados en el examen físico general....	11
Tabla 2: Parámetros evaluados en la examinación neurológica y su valoración	12
Tabla 3: Resultados de primer hemograma, solamente los parámetros alterados.....	13
Tabla 4: Resultados de bioquímica sanguínea, solamente los parámetros alterados	13
Tabla 5: Medicación administrada durante los 3 días de hospitalización	15
Tabla 6: Receta médica enviada a casa después de hospitalización.....	15
Tabla 7: Protocolo y cronograma de quimioterapia a lo largo de 6 meses.....	16
Tabla 8: Protocolo de quimioterapia metronómica	16
Tabla 9: Protocolo y cronograma de radioterapia administrado durante 3 meses.....	17
Tabla 10: Protocolo y cronograma de inmunoterapia durante 1 mes.....	17

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Línea de tiempo indicando la progresión de metástasis	18
--	----

INTRODUCCIÓN

Según Simpson et al. (2017), el cáncer es una de las causas de muerte más frecuente en caninos domésticos a nivel mundial, seguida de trauma y patologías del sistema locomotor. En Ecuador, se ha reportado que el cáncer en caninos alcanza una prevalencia del 4,94% (Vinueza et al., 2017). El osteosarcoma es la neoplasia ósea más común en caninos, prevalente en razas medianas, grandes y gigantes, entre los 7 a 10 años de edad (Tuohy et al., 2019). Los signos clínicos de esta neoplasia varían según su localización; cuando se encuentra en esqueleto axial, el paciente presenta hiperestesia, deformidad facial, exoftalmia o disfagia (Ehrhart et al., 2013). Mientras que, si está en el esqueleto apendicular, muestra claudicación progresiva, inflamación y fracturas patológicas (Ehrhart et al., 2013). El diagnóstico se realiza mediante: imagenología y biopsia complementada con histopatología (Selvarajah & Kirpensteijn, 2010).

Actualmente, existen diversas opciones terapéuticas para combatir esta neoplasia, como cirugía, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia. En cuanto a procedimientos quirúrgicos, cuando se trata de osteosarcoma apendicular se amputa el miembro afectado o se retira la porción ósea afectada, colocando prótesis en su lugar (Rici et al., 2018). Sin embargo, cuando es axial, la información sobre la terapéutica es escasa. Respecto a la quimioterapia, los fármacos más utilizados son el carboplatino, cisplatina y doxorrubicina (Szewczyk et al., 2015). El carboplatino es la droga de mayor elección ya que no causa mayores efectos secundarios (Saam et al., 2011). La radioterapia estereotáctica consiste en administrar radiación fraccionada y se recomienda en casos de osteosarcoma inoperable y/o cuando se encuentra en el esqueleto axial (Nolan & Gieger, 2019). En un estudio clínico, se encontró que es un tratamiento menos invasivo, con menos sesiones y

reduce el uso de anestesia general (Swift & LaRue, 2018). Finalmente, la inmunoterapia está limitada a la investigación, por lo que la información existente es escasa.

Los casos de osteosarcoma suelen ser manejados mediante la combinación de distintos tratamientos, lo cual ayuda a controlar la actividad metastásica y a obtener mejores resultados en la supervivencia del paciente. En un estudio se encontró que la cirugía más quimioterapia pueden incrementar el tiempo de supervivencia (308-366 días) del paciente, si se compara con aplicar únicamente cirugía (138 días) (Szewczyk et al., 2015). No obstante, el 90% de pacientes desarrollan metástasis alrededor de los 6 meses después de diagnosticados y su pronóstico es de reservado a malo (Ehrhart et al., 2013).

En este trabajo, se expone el caso clínico de un paciente canino, raza Labrador Retriever de 6 años que llega a consulta por paraparesia y dolor toracolumbar. El paciente fue sometido a un examen físico general y neurológico, para establecer diagnósticos diferenciales. Posteriormente, se realizaron los exámenes complementarios respectivos (laboratorio e imagen) para establecer un diagnóstico definitivo, osteosarcoma vertebral. Al inicio, el tratamiento empezó con quimioterapia utilizando carboplatino y ácido zoledrónico; además, se envió a casa un protocolo metronómico con fosfato de toceranib que era administrado 3 veces por semana. Esto fue complementado con radioterapia estereotáctica e inmunoterapia. La respuesta terapéutica se evaluó mediante exámenes físicos y radiografías para observar el desarrollo de metástasis. La hipótesis del presente trabajo propuso que el tratamiento aplicado impediría la metástasis por osteosarcoma vertebral en este paciente y el objetivo general fue analizar el efecto de la combinación terapéutica sobre este hecho. Se espera que los resultados obtenidos sean una referencia útil para otros médicos veterinarios.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Reseña del paciente

Un paciente canino (*Canis familiaris*), macho, de 6 años de edad, raza Labrador Retriever, llegó el 13 de marzo de 2020 al Hospital Veterinario debido a una paraparesia. El propietario comenta que su mascota mantiene un alto nivel de actividad física, sin historial de trauma; es el único animal en casa y es alimentado 2 veces al día con balanceado. Además, está al día con sus vacunas y desparasitaciones.

El paciente ha contraído Ehrlichia en dos ocasiones. La primera ocurrió a temprana edad y la segunda hace 6 meses (octubre 2019) donde presentó signos de letargia, con hematoquecia para lo cual recibió tratamiento en otro hospital. Desde ese momento, se reporta que no ha vuelto a viajar. Durante la consulta, el propietario menciona que, desde hace 2 semanas, el paciente está más letárgico e inactivo. Lo llevaron a un médico veterinario donde fue diagnosticado con un problema de la columna cervical. Para confirmar el diagnóstico, se realizó una tomografía computarizada, en la cual no se observan patologías evidentes. El paciente se quedó en observación durante un día y fue dado de alta a la mañana siguiente. Días después, los propietarios observan una debilidad más marcada en sus miembros pélvicos. Aunque demuestra un buen ánimo, lo ven adolorido y se queja cuando le tocan el dorso o al saltar.

Examinación del paciente

Examen físico general.

Tabla 1: Parámetros fisiológicos del paciente tomados en el examen físico general

Parámetro	Valoración
Estado mental	Alerta y responde a estímulos

Condición corporal	3/5
Frecuencia cardíaca	150
Pulso	Fuerte y sincrónico
Frecuencia respiratoria	55
Campos pulmonares	S.A.
Reflejo tusígeno	Negativo
Palpación abdominal	S.A.
Mucosas	Rosadas
Tiempo de llenado capilar	2 segundos
Deshidratación	5%
Piel y anexos (oídos, nariz, dentadura)	S.A.
Ganglios retrofaríngeos	No reactivos
Ganglios preescapulares	No reactivos
Ganglios poplíteos	No reactivos
Temperatura	38,0°C

*S.A.: sin alteraciones

Fuente directa: *Hospital Veterinario de Especialidades Sinaí (HVDES, 2020)*

Examen neurológico.

Tabla 2: Parámetros evaluados en la examinación neurológica y su valoración

Parámetro	Valoración
Estado de conciencia	Normal
Postura	Cifosis muscular
Marcha	Hipometría en miembros torácicos y ataxia en miembros pélvicos
Evaluación de pares craneales	Normales
Reacciones posturales	<ul style="list-style-type: none"> • Propiocepción: déficit propioceptivo en miembros pélvicos, más marcado en el miembro derecho • Prueba de salto: salto asimétrico en miembro pélvico derecho e izquierdo • Tono muscular: aumentado en miembros pélvicos
Reflejos espinales	<ul style="list-style-type: none"> • Miembros torácicos: normorreflexicos • Miembros pélvicos: normorreflexicos a hiperreflexicos • Reflejo flexor: normal, bilateral • Reflejo perineal: normal
Reflejo cutáneo de tronco	Contracción bilateral sin cambios
Evaluación del dolor	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor superficial y profundo: presente • Dolor meníngeo paravertebral: ausente durante digitopresión y leve molestia a la palpación profunda

Fuente directa: *Hospital Veterinario de Especialidades Sinaí (HVDES, 2020)*

En base a los hallazgos en la examinación neurológica, el paciente presenta una lesión medular grado 2, localizada en el 3er segmento medular, entre T3 y L3. A partir de esta información, se establecieron los siguientes prediagnósticos: hernia discal, neoplasia, tromboembolismo fibrocartilaginoso

Exámenes complementarios

Para establecer un diagnóstico definitivo, se realizó: hemograma, bioquímica sanguínea, urianálisis, radiografías, ecografía y resonancia magnética.

Exámenes de laboratorio.

Para iniciar, se tomaron muestras de sangre y de orina por cistocentesis el primer día de hospitalización. A continuación, se observan los resultados de sus exámenes:

Tabla 3: Resultados de primer hemograma, solamente los parámetros alterados

HEMOGRAMA				
Parámetro	Resultados			Rango de referencia
Linfocitos	Linfocitosis absoluta	7,8	$\times 10^9/L$	0,2-5,1
	Linfocitosis relativa	73,3	%	12,0-30,0
Granulocitos	Granulocitopenia absoluta	1,7	$\times 10^9/L$	4,0-12,6
	Granulocitopenia relativa	16,4	%	60,0-83,0
MID	Aumento relativo	10,3	%	2,0-9,0

Fuente directa: Hospital Veterinario de Especialidades Sinaí (HVDES, 2020)

Tabla 4: Resultados de bioquímica sanguínea, solamente los parámetros alterados

BIOQUÍMICA SANGUÍNEA				
Analito	Resultados			Rango de referencia
BUN	Aumento	30,9	mg/dl	7,0-25,0
ALT	Aumento	118	U/L	10,0-100,0
Fósforo	Disminución	2,4	mg/dl	2,5-6,8
Proteína total	Hiperproteinemia	8,6	g/dl	5,20-8,20
AST	Aumento	168	U/L	0,0-48,0

Fuente directa: Hospital Veterinario de Especialidades Sinaí (HVDES, 2020)

En cuanto a su urianálisis, no hay alteraciones en el análisis macroscópico. Sin embargo, en el análisis microscópico se observa la presencia de una cruz (+) de sangre.

Exámenes de imagen.

Primero, se tomaron radiografías en proyección laterolateral y ventrodorsal de columna toraco-lumbar. En las 2 proyecciones se observó un patrón lítico en la apófisis espinosa de la vértebra T4, sin embargo, no se observa un patrón metastásico (**Anexo A**). Por otro lado, se realizó una ecografía abdominal completa, donde se encuentra un agrandamiento leve de la próstata (**Anexo B**). Además, se realizó una resonancia magnética de la columna torácica, en la cual se encontró una masa ocupante del canal medular con disposición extramedular, de origen óseo a nivel de la vértebra T4.

Examen histopatológico.

Una vez confirmada la presencia de neoplasia en la apófisis espinosa de T4, el paciente fue ingresado a cirugía para toma de muestra por biopsia al siguiente día, que será enviada a histopatología. Para la biopsia, se incidió por la zona dorsal del paciente, a nivel de la vértebra afectada. Para anestesiarse al paciente, se utilizaron los siguientes fármacos: fentanilo, midazolam, propofol, ketamina y sevoflurano; el protocolo se detalla en el **Anexo C**. No se extrajo toda la neoplasia, sin embargo, se obtuvo una muestra significativa para el examen. Para la histopatología, se utilizó una tinción de hematoxilina-eosina (**Anexo D**). El resultado describe a la masa como irregular y lobulada macroscópicamente. Mientras que microscópicamente, tiene una apariencia mesenquimatosa maligna, que deforma el tejido circundante, las células presentan pleomorfismo moderado, un índice mitótico a 400x de 13 y 20% de necrosis. El diagnóstico definitivo es un osteosarcoma vertebral, con probabilidad de reincidencia.

METODOLOGÍA

Tratamiento inicial

El paciente fue hospitalizado al día siguiente de su consulta para la toma de la biopsia. Se colocó una vía intravenosa con catéter 20G, conectado a un cloruro de sodio 0,9% como fluidoterapia. Durante su hospitalización recibió la siguiente medicación:

Tabla 5: Medicación administrada durante los 3 días de hospitalización

Fármaco	Concentración	Dosis	Frecuencia
Ceftriaxona	50mg	3ml	BID (3am-3pm)
Doxiciclina	100mg	1,5ml	BID (3am-3pm)
Metamizol	50%	1,5ml	BID (3am-3pm)
Omeprazol	4,20mg/ml	3ml	BID (3am-3pm)
Pregabalina	75mg	1,25ml	BID (3am-3pm)
Sucralfato	1ml	5ml	BID (2am-2pm)

Fuente directa: *Hospital Veterinario de Especialidades Sinaí (HVDES, 2020)*

Posteriormente, el paciente fue dado de alta con receta médica compuesta de:

Tabla 6: Receta médica enviada a casa después de hospitalización

Fármaco	Dosis	Presentación	Frecuencia	Indicaciones
Sucralfato	5ml	Suspensión oral	BID, 7 días	Dar 30 minutos antes de comida o medicación.
Doxiciclina	1½	Tabletas	BID, 7 días	Dar después de la comida
Metamizol	1¼	Tabletas	BID, 6 días	Dar después de la comida
Omeprazol	1	Cápsulas (40mg)	BID, 7 días	Dar 30 minutos antes de comida o medicación
Limpieza con clorhexidina	-	-	BID, 7 días	Limpiar herida quirúrgica con gasa estéril y clorhexidina

Fuente directa: *Hospital Veterinario de Especialidades Sinaí (HVDES, 2020)*

Tratamiento para el osteosarcoma

Quimioterapia.

Una vez establecido el diagnóstico definitivo, se comenzó con un protocolo de quimioterapia. Se administró carboplatino durante 8 sesiones y se complementó con ácido zolédronico por 6 sesiones. El cronograma se encuentra en la **Tabla 7**.

Tabla 7: Protocolo y cronograma de quimioterapia a lo largo de 6 meses

Fármacos quimioterapéuticos administrados	Marzo				Abril				Mayo			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Carboplatino: Dosis: 300mg/m ² , vía IV, cada 21 días												
	Junio				Julio				Agosto			
Ácido zoledrónico: Dosis: 0,25mg/kg, vía IV, cada 21 días	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4

Fuente directa: Hospital Veterinario de Especialidades Sinaí (HVDES, 2020)

Previo a cada sesión, el paciente era sometido a anamnesis más examen físico general, donde el propietario comentaba que no había presentado signología anormal, y se realizaba un hemograma donde no se encontraban alteraciones.

Conjuntamente, se aplicó quimioterapia metronómica, que consistía en la administración por vía oral de fosfato de toceranib. Las indicaciones se encuentran en la siguiente tabla:

Tabla 8: Protocolo de quimioterapia metronómica

Fármaco	Dosificación	Frecuencia	Indicaciones
Fosfato de toceranib	1½, comprimidos vía oral	SID, 3 veces a la semana (lunes, miércoles y viernes) Durante 3 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Verificar el consumo completo de los comprimidos. • Uso de guantes de nitrilo nuevos cada administración • Limpieza de orina y heces con guantes, no tener contacto directo • En caso de vómitos o diarreas, acudir directamente al Hospital.

Fuente directa: Hospital Veterinario de Especialidades Sinaí (HVDES, 2020)

Radioterapia.

Después del segundo ciclo de quimioterapia, se decidió agregar un protocolo de radioterapia estereotáctica. El paciente fue trasladado a Bogotá, Colombia, donde dicho protocolo se llevó a cabo. Se administraron 6 sesiones, dirigidas hacia su columna torácica. El protocolo y cronograma se encuentra en la **Tabla 9**.

Tabla 9: Protocolo y cronograma de radioterapia administrado durante 3 meses

	Abril				Mayo				Junio				
Sesiones de radioterapia	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	Dosis acumulada:
<u>Dosis:</u> 6000 grays/sesión													36000grays

Fuente directa: *Hospital Veterinario de Especialidades Sinaí* (HVDES, 2020)

Inmunoterapia.

Una vez terminados los ciclos de quimioterapia y radioterapia, el paciente fue trasladado a Estados Unidos para participar en un ensayo clínico enfocado en el tratamiento de osteosarcoma canino con inmunoterapia. Previamente, se tomaron placas radiográficas donde se observó una posible lisis en la apófisis espinosa de T5 (**Anexo E**). El ensayo clínico consistió en la administración de 2 inyecciones subcutáneas en el pliegue cutáneo cervical; estas inyecciones contienen un péptido del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Tabla 10: Protocolo y cronograma de inmunoterapia durante 1 mes

	Septiembre			
Inyecciones de inmunoterapia con péptido de EGFR	1	2	3	4

Fuente directa: *Hospital Veterinario de Especialidades Sinaí* (HVDES, 2020)

RESULTADOS

Evolución de la metástasis

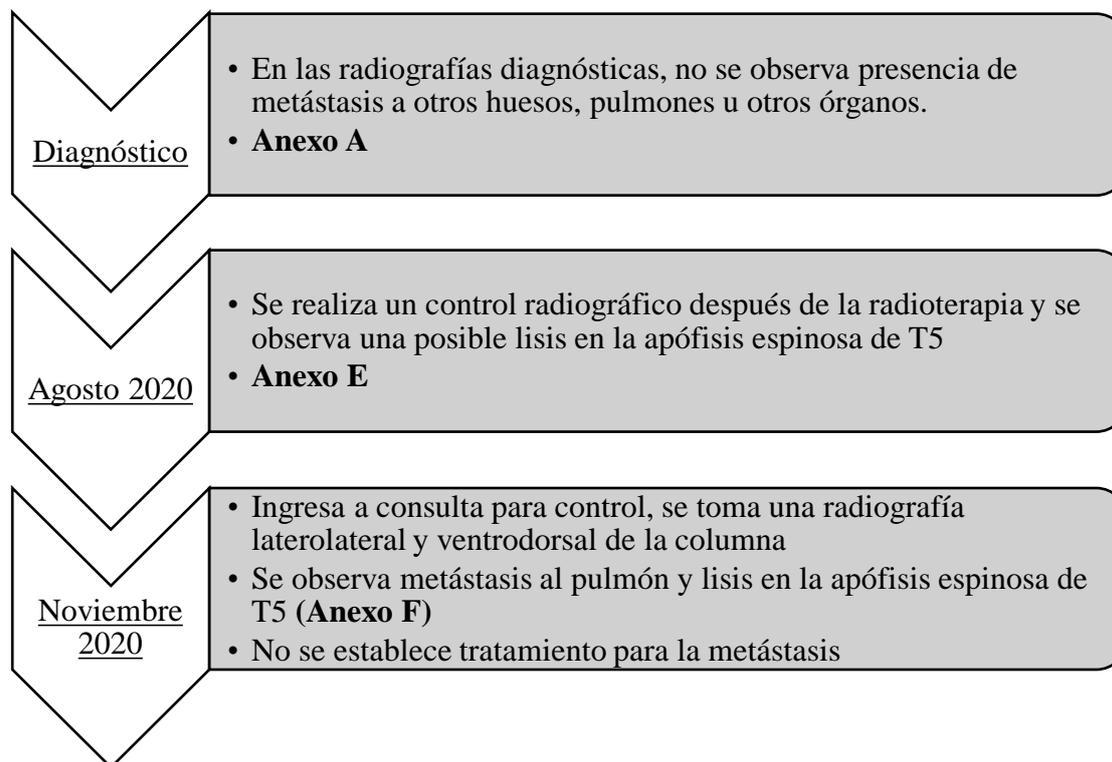


Figura 1: Línea de tiempo indicando la progresión de metástasis

Fuente directa: *Hospital Veterinario de Especialidades Sinaí (HVDES, 2020)*

Evolución del paciente después del tratamiento

El paciente fue a consulta en el Hospital Veterinario en noviembre 2020. En el examen físico, el paciente muestra dolor cervical. Todas sus constantes fisiológicas se encuentran dentro de rango. El mismo día se tomaron 2 radiografías de su columna toracolumbar, una laterolateral y otra ventrodorsal (**Anexo N°5**). En las radiografías, se observa que el paciente ha empezado a desarrollar metástasis pulmonar. Los propietarios deciden que su mascota no reciba más tratamiento. Meses después, en marzo de 2021 el paciente llega al Hospital Veterinario, donde se diagnostica una fractura patológica de la vértebra T4. Debido a la severidad de la fractura, el paciente es eutanasiado.

DISCUSIÓN

El presente trabajo busca analizar los efectos que tenía la combinación de quimioterapia, más radioterapia e inmunoterapia en un paciente diagnosticado con osteosarcoma vertebral. Para ello, se realizó un seguimiento del paciente utilizando la información obtenida de su historia clínica, exámenes de laboratorio e imagenológicos.

En cuanto a los prediagnósticos, es importante investigar sobre las posibles razones por las cuales el médico veterinario decidió establecerlos. Primero, la hernia discal es una patología donde material del disco intervertebral entra en degeneración, se deshidrata y el núcleo pulposo es reemplazado por tejido fibrocartilaginoso (Fenn et al., 2020). Este tejido genera presión sobre el anillo externo hasta romperlo (Hansen 1) y su extrusión causa compresión medular (Nelson & Couto, 2014). La signología es progresiva, desde dolor por movimiento o al ser levantado, cifosis hasta paresia o parálisis (Fenn et al., 2020). El diagnóstico se hace por evaluación clínica y la resonancia magnética es la prueba de oro (Ettinger et al., 2017).

Por otra parte, una neoplasia cercana o en la médula espinal es una patología progresiva, de diferentes tipos y ubicaciones. La presentación clínica empieza cuando la neoplasia presiona o causa disfunción medular; lo más común que se observa es dolor, claudicación junto con pérdida de reflejo panicular (Bagley, 2010). El diagnóstico es realizado de igual manera que en la hernia discal (Ettinger et al., 2017). Finalmente, el tromboembolismo fibrocartilaginoso ocurre cuando se forma un émbolo a partir de una porción de fibrocartílago, que viaja hacia las arterias y venas que proveen sangre a la médula espinal (Nelson & Couto, 2014). Esto provoca isquemia y disfunción medular, generando signos clínicos como asimetría, dolor repentino, paresia y parálisis

(Bartholomew et al., 2016). A diferencia de la hernia discal o la neoplasia, esta patología es de presentación aguda y el diagnóstico se establece por sus signología.

Según la Tabla 3, en el hemograma presenta una linfocitosis asociada a aumento de catecolaminas, inflamación crónica, infección por *E. canis*, virus o protozoarios (López Villalba & Mesa Sánchez, 2017). Según la anamnesis, el paciente no ha vuelto a viajar, lo que descartaría la presencia de ehrlichiosis; sin embargo, se desconoce si es que se realizó un frotis sanguíneo para descartarlo tomando en cuenta el historial clínico. Los granulocitos son aquellos leucocitos que contienen gránulos como los neutrófilos, basófilos y eosinófilos (Villiers & Ristić, 2016). De modo que, la granulocitopenia ocurre por neutropenia y/o eosinopenia; sus causas más probables son inflamación, infecciones agudas, ehrlichiosis (solo neutropenia) o estrés (eosinopenia) (Latimer, 2011). Por otro lado, el MID representa el conteo de monocitos (Villiers & Ristić, 2016). En este parámetro existe únicamente un aumento relativo, lo cual podría ocurrir por compensación a la granulocitopenia. Aun así, algunas de sus causas son inflamación, infección, corticoides, neoplasias o degradación tisular (López Villalba & Mesa Sánchez, 2017). Con estos resultados, el paciente no puede entrar en ningún tratamiento que pueda comprometer más su conteo leucocitario. Por lo tanto, previo a cualquier procedimiento, se deben reevaluar estos parámetros y encontrarse dentro del rango de referencia.

En la Tabla 4 se encuentran diversas alteraciones como el aumento del BUN, que ocurre por un aumento en el catabolismo de proteínas, deshidratación, infección o anorexia (Villiers & Ristić, 2016). Además, la hiperproteinemia resulta de una deshidratación o inflamación aguda (Latimer, 2011). Las causas no se pueden determinar con exactitud ya que se desconoce si la alteración se debe a hiperalbuminemia o

hiperglobulinemia. La ALT y AST son enzimas hepáticas cuyo aumento puede indicar un daño y/o necrosis hepatocelular, daño muscular, colangitis, colangiohepatitis (Lawrence & Steiner, 2017). Asimismo, la hipofosfatemia es un hallazgo poco común, y sus causas principales son una malabsorción intestinal, aumento por excreción urinaria o vómitos (López Villalba & Mesa Sánchez, 2017). Es importante monitorear el estado hepático y renal antes de tratamientos, ya que son órganos clave en el metabolismo y excreción de fármacos. Además, en pacientes con osteosarcoma se monitoriza el nivel de fosfatasa alcalina, ya que es un indicador de un pronóstico reservado a malo (Selvarajah & Kirpensteijn, 2010). Finalmente, en el urianálisis, la presencia de una cruz (+) de sangre en la orina puede estar relacionado a inflamación, infección o hiperplasia prostática benigna (Latimer, 2011; Lévy et al., 2014).

En cuanto a los exámenes de imagen, la radiografía orienta el diagnóstico hacia una neoplasia por el patrón lítico observado en T4. El osteosarcoma tiene patrones radiográficos con los que puede ser identificado: lisis ósea, patrón de estallido solar y/o pérdida de radiodensidad cortical o trabecular (Ehrhart et al., 2013). Mientras que, la ecografía abdominal se realizó para conocer más sobre el estado general del paciente y descartar la presencia de otras patologías. Aquí se encontró un agrandamiento prostático, asociado a una posible hiperplasia prostática benigna. Esta patología coincide con signos del paciente como la hematuria y paraparesia (Lévy et al., 2014). Aun con los hallazgos radiográficos, la resonancia magnética (RM) es útil para observar la ubicación y extensión de la neoplasia en relación con la médula espinal; las ubicaciones se distinguen entre: extramedular, intradular/extramedular o intramedular (Besalti et al., 2016). El osteosarcoma se encuentra extramedular y muestra signos de osteólisis o hipointensidad (Auger et al., 2021). Además, la RM descarta la presencia de hernia discal.

El examen histopatológico es la prueba de oro para el diagnóstico de osteosarcoma (Selvarajah & Kirpensteijn, 2010). Las características en el examen microscópico son aquellas que ayudan a clasificar esta neoplasia dentro de 1 de 3 grados. Kruse et al. (2013), menciona 3 hallazgos que establecen una puntuación para el tumor: pleomorfismo nuclear, índice mitótico (400x) y porcentaje de necrosis. La puntuación combinada entra dentro de un grado, en este caso, el paciente entraría en el 2do. No obstante, está indefinido si este sistema puede ayudar o no a establecer un pronóstico exacto en pacientes con osteosarcoma axial o apendicular (Kruse et al., 2013; Schott et al., 2018).

Como se observa en la Tabla 7, se administró carboplatino, el cual es un fármaco quimioterapéutico a base de platino, que inhibe la síntesis proteica dentro del ciclo celular (Ehrhart et al., 2013). Su administración se realiza durante 4 a 6 sesiones por riesgo de mielosupresión, aparte de los efectos secundarios que la quimioterapia conlleva como neutropenia, trombocitopenia o problemas gastrointestinales (Saam et al., 2011). En este caso, el paciente recibió dosis adicionales a criterio del médico tratante, sin presentar alteraciones leucocitarias o clínicas, por lo que se considera que tuvo una respuesta favorable. Asimismo, se administró ácido zoledrónico, el cual es un bifosfonato altamente potente, usado en humanos y animales con osteosarcoma (Wolfe et al., 2011). Sus efectos todavía están bajo investigación, sin embargo, ha demostrado reducir el crecimiento celular, inhibir la progresión tumoral y la resorción ósea (Spugnini et al., 2009). En un estudio realizado en ratas que se les indujo osteosarcoma canino, resultó ser una terapia viable como paliativo o para disminuir la lisis ósea en pacientes inoperables; no obstante, la metástasis no pudo ser prevenida (Wolfe et al., 2011). Como quimioterapia metronómica, se utilizó fosfato de toceranib, un inhibidor de la tirosin-kinasa, una proteína expresada en células cancerígenas que ayudan en su supervivencia (Wouda et al.,

2018). Esta terapia es utilizada en pacientes con metástasis pulmonar por osteosarcoma, donde ha demostrado proveer estabilidad clínica y ralentización del proceso metastásico (London et al., 2012).

Según lo detallado en la Tabla 9, se administraron 6 sesiones de radioterapia estereotáctica, la cual consiste en enviar radiación directamente hacia donde se encuentra la neoplasia. Esta modalidad terapéutica está en investigación, no obstante, es considerada como una opción paliativa, en casos de osteosarcoma axial o no operable (Nolan & Gieger, 2019). El estudio realizado por Swift & LaRue (2018) en 9 pacientes con osteosarcoma vertebral demuestra que la radioterapia es menos invasiva que otros tratamientos, pero, la mayoría de pacientes fallecieron por progresión tumoral, metástasis o fracturas patológicas (Swift & LaRue, 2018). Entre los efectos secundarios que esta terapia puede tener, se ha encontrado posible mielopatía inducida por radiación (Nolan & Gieger, 2019). Al comparar con este paciente, se considera que su respuesta es parcialmente favorable ya que no existió evidencia de progresión tumoral hasta agosto 2020.

La inmunoterapia para el cáncer es un tratamiento innovativo dentro de la medicina veterinaria, el cual se encuentra en investigación para demostrar la extensión de sus efectos. En este caso, como se observa en la Tabla 10, consistían en inyecciones con un péptido de EGFR. El EGFR es una proteína perteneciente a la familia ErbB, que se expresa genéticamente en células cancerígenas como las del osteosarcoma (Wang et al., 2019). Las terapias para bloquear esta proteína se enfocan en actuar como inhibidores competitivos durante su dimerización proteica o suprimir la cascada PI3K/Akt y MAPK para reducir la viabilidad celular (Wang et al., 2019). Además, en un estudio realizado en

medicina humana, se encontró que utilizando anticuerpos anti-EFGR activa células NK y las dirige hacia el osteosarcoma (Pahl et al., 2012). En lo que refiere a este caso, el tratamiento fue experimental, fue el último paciente incluido al estudio y los resultados todavía no están publicados.

El osteosarcoma es una neoplasia que es tratada desde múltiples ángulos al mismo tiempo, como cirugía más quimioterapia o quimioterapia más radioterapia. Estas combinaciones han demostrado proveer una mejor calidad de vida, evitar desarrollo de metástasis y mayor tiempo de supervivencia (Ehrhart et al., 2013). En un estudio, se analizó carboplatino más fosfato de toceranib para osteosarcoma y sus resultados de primera fase demostraron que es una combinación segura, con buen nivel de tolerancia (Wouda et al., 2018). Esto significa que no se presentaron mayores efectos secundarios. Por otro lado, otros estudios de terapias combinadas se han desarrollado *in vitro*, como Hoddinott et al. (2019) donde investigaron la combinación de radiación y bifosfonatos, obteniendo resultados variables según la línea celular. En ciertas colonias, se produjo la inhibición de crecimiento celular, pero en otras se encontró una posible relación antagonista entre ambos componentes (Hoddinott et al., 2019). Entre toda la literatura científica, no se encontró un estudio donde se haya combinado quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia en un solo paciente, como lo fue en este caso.

La metástasis es un hecho que ocurre en aproximadamente 90% de pacientes con osteosarcoma, lo que se puede evidenciar desde las radiografías diagnósticas iniciales, a los 3 o 6 meses (Selvarajah & Kirpensteijn, 2010). Aunque cada vez hay más avances en su tratamiento, la metástasis no ha podido ser evitada completamente. Esto va de la mano con el tiempo de supervivencia, el cual, en la mayoría de los casos, no supera 1 año (Swift

& LaRue, 2018). Los órganos más afectados son pulmones, huesos adyacentes y otros tejidos blandos (Selvarajah & Kirpensteijn, 2010). Cabe considerar que la afectación pulmonar, como lo menciona Ehrhart et al. (2013), no puede ser distinguida hasta que los nódulos tengan un diámetro de 6-8mm. En este caso, la metástasis no se evidenció hasta los 8 meses después de diagnosticado. Esto puede indicar que la combinación terapéutica fue efectiva en ralentizar el desarrollo metastásico a los pulmones. No obstante, después de diagnosticada los propietarios optaron por no aplicar tratamiento.

En cuanto a la fractura patológica de T4, esta fue la primera vértebra afectada y, por tanto, ya sufría una debilitación estructural que no comprometía el estado del paciente. Se asume que su causa principal fue una progresión radical del osteosarcoma que afectó el cuerpo vertebral y, posiblemente, la médula espinal. En medicina veterinaria, no hay reportes clínicos que se asemejen a esta condición clínica. Mientras que, en medicina humana se realizó un estudio retrospectivo sobre tratamientos para una fractura patológica vertebral por metástasis neoplásica (Cho et al., 2015). En este artículo se exponen técnicas de estabilización como vertebroplastia, radioterapia, cifoplastia y operación (Cho et al., 2015). Sin embargo, no se ocuparon casos con metástasis asociada a osteosarcoma. La radioterapia fue la técnica más utilizada, con respuesta favorable en 11 de 29 casos (Cho et al., 2015). Aun así, el estudio menciona que no siempre el procedimiento tendrá un buen resultado (Cho et al., 2015). Antes de instaurar un tratamiento quirúrgico, se debe valorar los reflejos espinales para evaluar si existe o no compromiso medular. En este caso, se desconoce su estado, pero se asume que la afectación fue severa.

Según los estudios clínicos sobre el tratamiento de osteosarcoma, la eutanasia se ha considerado en pacientes cuyo dolor era severo o no localizable, y la metástasis era difusa (Wolfe et al., 2011). En el estudio de Swift y LaRue (2018), mencionan que se optó por eutanasia en pacientes donde sus signos neurológicos eran avanzados e incluso un caso no llegó a completar el tratamiento por agravación de su condición clínica. Además, el osteosarcoma tiene un tiempo de supervivencia de aproximadamente 1 año después de diagnosticado, aún con tratamiento (Ehrhart et al., 2013). Con la información recopilada, se puede deducir que en pacientes con osteosarcoma la eutanasia es una opción que se considera según como progresa el caso y su pronóstico. Para este paciente, su fractura patológica vertebral posiblemente afectó su médula espinal y por las complicaciones que esto representa, se decide por la eutanasia.

CONCLUSIONES

En conclusión, la hipótesis establecida no se cumple ya que el paciente empezó a desarrollar metástasis pulmonar a los 8 meses del diagnóstico de la neoplasia. Cabe resaltar que, entre los eventos de noviembre 2019 a marzo 2021, no hay información sobre su estado y, por lo tanto, se desconoce si existió diseminación a otros órganos o huesos. El osteosarcoma es la neoplasia ósea más frecuente en caninos, con un índice de metástasis en 90% de pacientes. Su diagnóstico empieza por exámenes de imagen, sin embargo, el definitivo se establece por histopatología.

Ningún tratamiento es completamente curativo, especialmente para una neoplasia tan agresiva. No obstante, la combinación terapéutica puede proveer una mejor calidad de vida y ralentizar la progresión metastásica. Además, ciertos tratamientos como la inmunoterapia están siendo estudiados y sus resultados pueden ayudar un manejo menos invasivo del osteosarcoma. Se recomienda para futuros estudios, con metodología similar, analizar también el uso de fosfato de toceranib para el manejo de metástasis pulmonar. Asimismo, representaría un valor clínico realizar más estudios dentro de nuevas combinaciones terapéuticas, incluyendo el uso de inmunoterapia.

Una de las limitaciones de este caso clínico es la falta de un seguimiento clínico después del diagnóstico de metástasis hasta su eutanasia. Asimismo, hay una falta de actualización sobre la información existente sobre el osteosarcoma axial, puesto que la mayoría de los artículos encontrados se enfocan en su presentación apendicular. Por tanto, se recomienda que se desarrollen más estudios alrededor de osteosarcoma axial. Finalmente, existe un enfoque limitado hacia la investigación de desarrollo de metástasis, ya que la mayoría estudian el tiempo de supervivencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Auger, M., Hecht, S., & Springer, C. M. (2021). Magnetic Resonance Imaging Features of Extradural Spinal Neoplasia in 60 Dogs and Seven Cats. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 610490. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.610490>
- Bagley, R. S. (2010). Spinal Neoplasms in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(5), 915-927. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.05.010>
- Bartholomew, K. A., Stover, K. E., Olby, N. J., & Moore, S. A. (2016). Clinical characteristics of canine fibrocartilaginous embolic myelopathy (FCE): A systematic review of 393 cases (1973-2013). *Veterinary Record*, 179(25), 650-650. <https://doi.org/10.1136/vr.103863>
- Besalti, O., Caliskan, M., Can, P., Vural, S. A., Algin, O., & Ahlat, O. (2016). Imaging and surgical outcomes of spinal tumors in 18 dogs and one cat. *Journal of Veterinary Science*, 17(2), 225. <https://doi.org/10.4142/jvs.2016.17.2.225>
- Cho, J. H., Ha, J.-K., Hwang, C. J., Lee, D.-H., & Lee, C. S. (2015). Patterns of Treatment for Metastatic Pathological Fractures of the Spine: The Efficacy of Each Treatment Modality. *Clinics in Orthopedic Surgery*, 7(4), 476. <https://doi.org/10.4055/cios.2015.7.4.476>
- Ehrhart, N., Ryan, S., & Fan, T. (2013). Chapter 24—Tumors of the Skeletal System. En *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (5ta ed., pp. 487-517). Saunders.
- Ettinger, S., Feldman, E., & Cote, E. (Eds.). (2017). *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat* (8va ed.). Elsevier.

- Fenn, J., Olby, N. J., & The Canine Spinal Cord Injury Consortium (CANSORT-SCI). (2020). Classification of Intervertebral Disc Disease. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 579025. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.579025>
- Hoddinott, K., Oblak, M. L., Wood, G. A., Boston, S., & Mutsaers, A. J. (2019). Evaluation of effects of radiation therapy combined with either pamidronate or zoledronate on canine osteosarcoma cells. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 83(1), 3-10.
- Kruse, M. A., Holmes, E. S., Balko, J. A., Fernandez, S., Brown, D. C., & Goldschmidt, M. H. (2013). Evaluation of Clinical and Histopathologic Prognostic Factors for Survival in Canine Osteosarcoma of the Extracranial Flat and Irregular Bones. *Veterinary Pathology*, 50(4), 704-708. <https://doi.org/10.1177/0300985812471542>
- Latimer, K. (Ed.). (2011). *Duncan & Prasse's Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Pathology* (5ta ed.). John Wiley & Sons, Inc.
- Lawrence, Y. A., & Steiner, J. M. (2017). Laboratory Evaluation of the Liver. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 47(3), 539-553. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.11.005>
- Lévy, X., Nizański, W., Heimendahl, A. von, & Mimouni, P. (2014). Diagnosis of Common Prostatic Conditions in Dogs: An Update. *Reproduction in Domestic Animals*, 49(s2), 50-57. <https://doi.org/10.1111/rda.12296>
- London, C., Mathie, T., Stingle, N., Clifford, C., Haney, S., Klein, M. K., Beaver, L., Vickery, K., Vail, D. M., Hershey, B., Ettinger, S., Vaughan, A., Alvarez, F., Hillman, L., Kiselow, M., Thamm, D., Higginbotham, M. L., Gauthier, M., Krick, E., ... Gillings, S. (2012). Preliminary evidence for biologic activity of

- toceranib phosphate (Palladia[®]) in solid tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(3), 194-205. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2011.00275.x>
- López Villalba, I., & Mesa Sánchez, I. (2017). *Guía práctica de interpretación analítica y diagnóstico diferencial en pequeños animales: Hematología y bioquímica* (1ra ed.). Servet.
- Nelson, R., & Couto, G. (2014). *Small Animal Internal Medicine* (5ta ed.). Elsevier.
- Nolan, M. W., & Gieger, T. L. (2019). Update in Veterinary Radiation Oncology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 49(5), 933-947. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.05.001>
- Pahl, J. H. W., Ruslan, S. E. N., Buddingh, E. P., Santos, S. J., Szuhai, K., Serra, M., Gelderblom, H., Hogendoorn, P. C. W., Egeler, R. M., Schilham, M. W., & Lankester, A. C. (2012). Anti-EGFR Antibody Cetuximab Enhances the Cytolytic Activity of Natural Killer Cells toward Osteosarcoma. *Clinical Cancer Research*, 18(2), 432-441. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2277>
- Rici, R. E. G., Will, S. E. A. L., Luna, A. C. L., Melo, L. F., Santos, A. C., Rodrigues, R. F., Leandro, R. M., & Maria, D. A. (2018). Combination therapy of canine osteosarcoma with canine bone marrow stem cells, bone morphogenetic protein and carboplatin in an in vivo model. *Veterinary and Comparative Oncology*, 16(4), 478-488. <https://doi.org/10.1111/vco.12404>
- Saam, D. E., Liptak, J. M., Stalker, M. J., & Chun, R. (2011). Predictors of outcome in dogs treated with adjuvant carboplatin for appendicular osteosarcoma: 65 cases (1996–2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 238(2), 195-206. <https://doi.org/10.2460/javma.238.2.195>
- Schott, C. R., Tatiersky, L. J., Foster, R. A., & Wood, G. A. (2018). Histologic Grade Does Not Predict Outcome in Dogs with Appendicular Osteosarcoma Receiving

- the Standard of Care. *Veterinary Pathology*, 55(2), 202-211.
<https://doi.org/10.1177/0300985817747329>
- Selvarajah, G. T., & Kirpensteijn, J. (2010). Prognostic and predictive biomarkers of canine osteosarcoma. *The Veterinary Journal*, 185(1), 28-35.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.010>
- Simpson, S., Dunning, M. D., de Brot, S., Grau-Roma, L., Mongan, N. P., & Rutland, C. S. (2017). Comparative review of human and canine osteosarcoma: Morphology, epidemiology, prognosis, treatment and genetics. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 59(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s13028-017-0341-9>
- Spugnini, E. P., Vincenzi, B., Caruso, G., Baldi, A., Citro, G., Santini, D., & Tonini, G. (2009). Zoledronic acid for the treatment of appendicular osteosarcoma in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, 50(1), 44-46. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00635.x>
- Swift, K. E., & LaRue, S. M. (2018). Outcome of 9 dogs treated with stereotactic radiation therapy for primary or metastatic vertebral osteosarcoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 16(1), E152-E158.
<https://doi.org/10.1111/vco.12362>
- Szewczyk, M., Lechowski, R., & Zabielska, K. (2015). What do we know about canine osteosarcoma treatment? – Review. *Veterinary Research Communications*, 39(1), 61-67. <https://doi.org/10.1007/s11259-014-9623-0>
- Tuohy, J. L., Shaevitz, M. H., Garrett, L. D., Ruple, A., & Selmic, L. E. (2019). Demographic characteristics, site and phylogenetic distribution of dogs with appendicular osteosarcoma: 744 dogs (2000-2015). *PLOS ONE*, 14(12), e0223243. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223243>

- Villiers, E., & Ristić, J. (Eds.). (2016). *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology* (3ra ed.). BSAVA.
- Vinueza, R. L., Cabrera, F., Donoso, L., Pérez, J., & Díaz, R. (2017). Frecuencia de Neoplasias en Caninos en Quito, Ecuador. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 28(1), 92. <https://doi.org/10.15381/rivep.v28i1.12931>
- Wang, W., Zhao, H., Yao, T., & Gong, H. (2019). Advanced development of ErbB family-targeted therapies in osteosarcoma treatment. *Investigational New Drugs*, 37(1), 175-183. <https://doi.org/10.1007/s10637-018-0684-8>
- Wolfe, T. D., Pillai, S. P. S., Hildreth, B. E., Lanigan, L. G., Martin, C. K., Werbeck, J. L., & Rosol, T. J. (2011). Effect of zoledronic acid and amputation on bone invasion and lung metastasis of canine osteosarcoma in nude mice. *Clinical & Experimental Metastasis*, 28(4), 377-389. <https://doi.org/10.1007/s10585-011-9377-9>
- Wouda, R. M., Hocker, S. E., & Higginbotham, M. L. (2018). Safety evaluation of combination carboplatin and toceranib phosphate (Palladia) in tumour-bearing dogs: A phase I dose finding study. *Veterinary and Comparative Oncology*, 16(1), E52-E60. <https://doi.org/10.1111/vco.12332>

ANEXO A: RADIOGRAFÍA LATEROLATERAL Y VENTRODORSAL DE LA COLUMNA TORACOLUMBAR



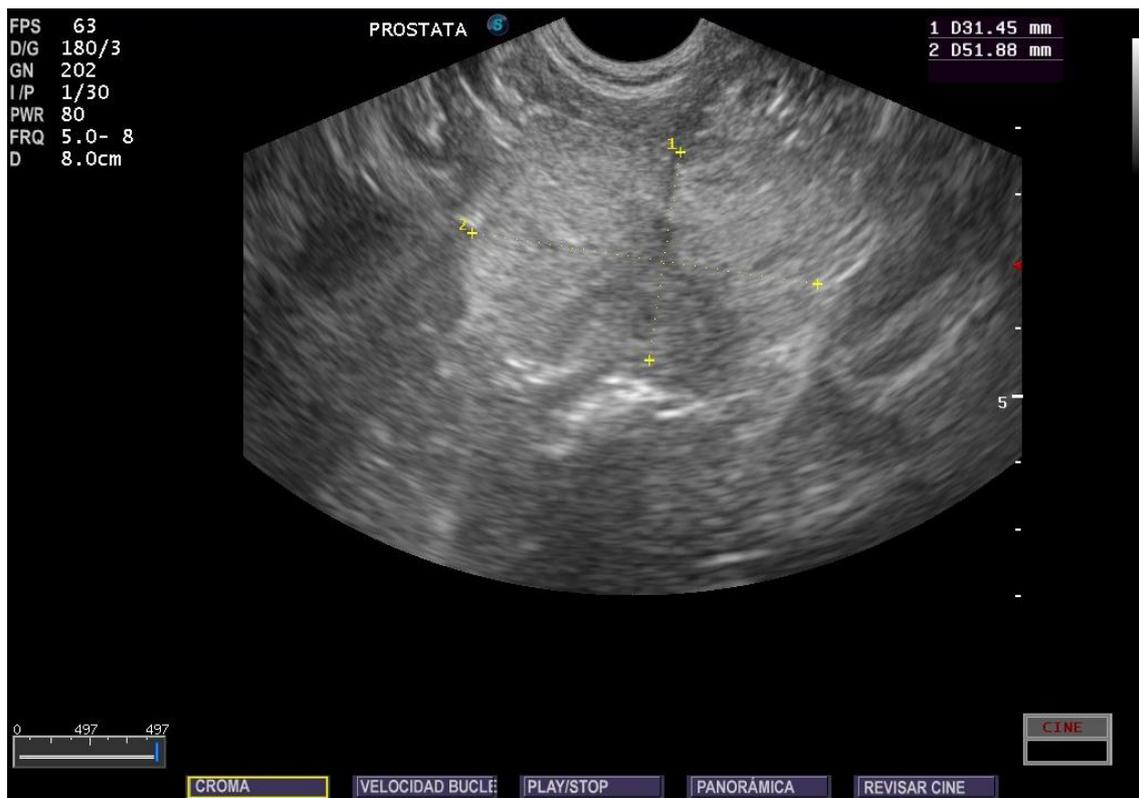
Fuente directa: *Hospital Veterinario de Especialidades Sinaí (HVDES, 2020)*

Radiografía laterolateral donde se observa lisis de la apófisis espinosa de T4



Fuente directa: *Hospital Veterinario de Especialidades Sinaí (HVDES, 2020)*

Radiografía ventrodorsal donde se observa la lisis en la apófisis espinosa de T4

ANEXO B: RESULTADO DE ECOGRAFÍA ABDOMINAL

Fuente directa: *Hospital Veterinario de Especialidades Sinaí (HVDES, 2020)*

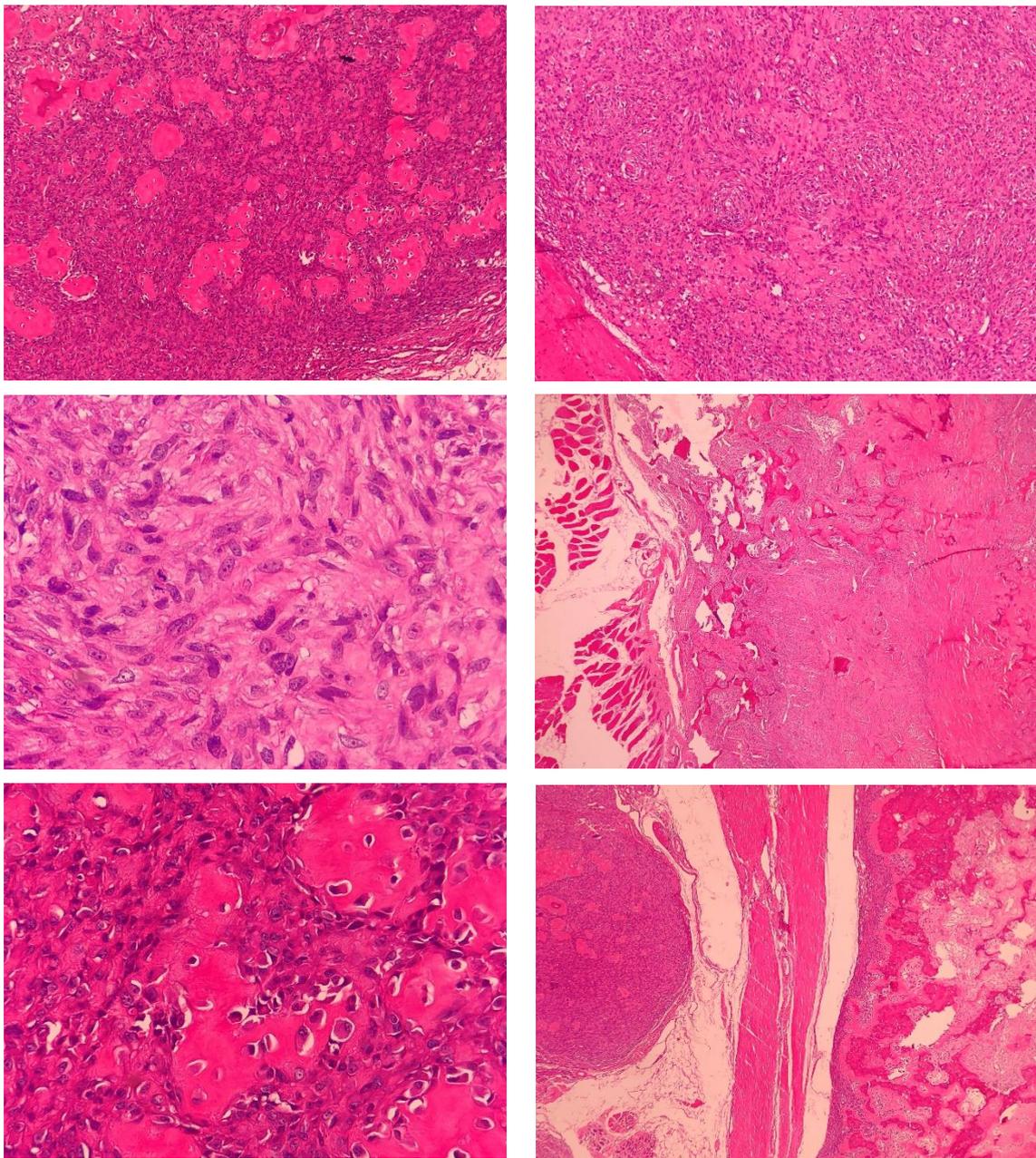
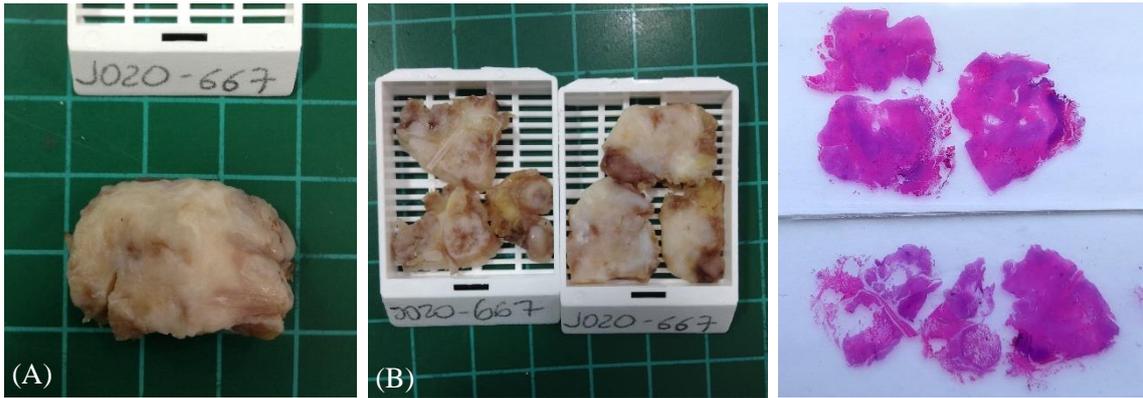
Ecografía donde se observa agrandamiento prostático

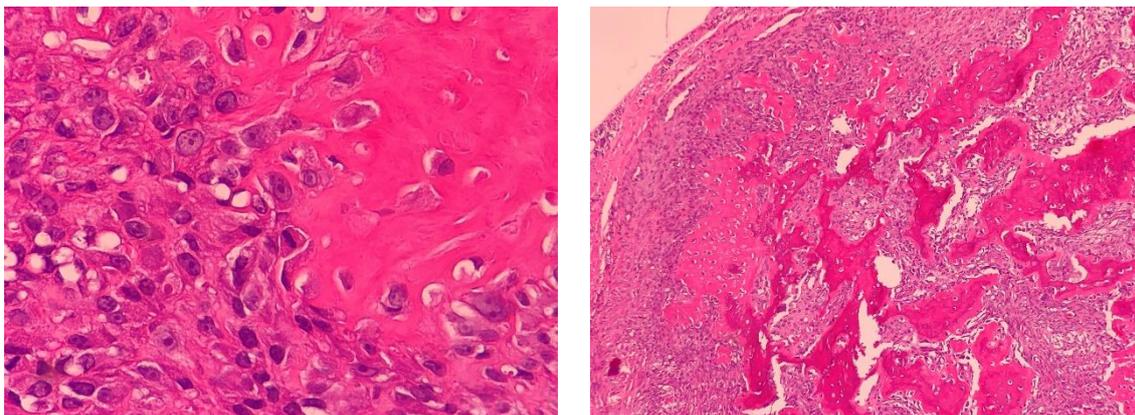
ANEXO C: PROTOCOLO ANESTÉSICO UTILIZADO PARA LA BIOPSIA

Fármaco	Dosis (mg/kg)	Volumen (ml)	Vía
Premedicación			
Ceftriaxona	20mg/kg	0,54ml	Intravenosa
Omeprazol	0,5mg/kg	0,4ml	Intravenosa
Fentanilo	0,03mg/kg	0,81ml	Intravenosa
Midazolam	0,3mg/kg	1,6ml	Intravenosa
Inducción			
Propofol	3mg/kg	8,1ml	Intravenosa
Ketamina	5mg/kg	1,35ml	Intravenosa
Mantenimiento			
Sevoflurano	2%		Inhalatoria
Posquirúrgico			
Metamizol	25mg/kg	1,35ml	Intravenosa

Fuente directa: Hospital Veterinario de Especialidades Sinaí (HVDES, 2020)

ANEXO D: RESULTADOS DE LA HISTOPATOLOGÍA





Fuente directa: *Hospital Veterinario de Especialidades Sinaí (HVDES, 2020)*

Informe Histopatológico:

EXAMEN MACROSCÓPICO: biopsia de masa ubicada en la apófisis espinosa de la 4^{ta} vértebra torácica. La muestra constaba de un fragmento de tejido irregular, que midió 2.1 x 3 cm. Al corte, se observó múltiples lóbulos sólidos, firmes a duros y blancos.

EXAMEN MICROSCÓPICO:

Masa, apófisis espinosa de la 4^{ta} vértebra torácica: infiltrando, reemplazando y deformando expansivamente los tejidos conectivos (tejido adiposo, tejido muscular esquelético, hueso, cartílago y los tejidos conectivos denso regular e irregular), se aprecia un tumor mesenquimatoso maligno, parcialmente delimitado, no encapsulado, que se extiende a los bordes quirúrgicos examinados. Está dispuesto en lóbulos, que contienen una proliferación de células fusiformes hinchadas, uni o bipolares, dispuestas en haces entrelazados, ocasionalmente sobre una matriz fibrilar rosa, con focos de inflamación linfocítica. La matriz presenta diferenciación osteoide, fibrosa y cartilaginosa. La matriz osteoide está dispuesta en trabéculas irregulares o islas, ocasionalmente mineralizadas. Las células neoplásicas presentan moderado pleomorfismo y 13 figuras mitóticas en 10 campos aleatorios 40x. Multifocalmente se aprecian áreas de necrosis (20%). Los fascículos musculares presentan degeneración, atrofia y fibrosis intersticial.

DIAGNÓSTICO:

Masa, apófisis espinosa de la 4^{ta} vértebra torácica: Osteosarcoma.

COMENTARIO: se trata de un tumor maligno originado en el tejido óseo. En este caso puede recidivar.

Fuente directa: *Hospital Veterinario de Especialidades Sinaí (HVDES, 2020)*

ANEXO E: RADIOGRAFÍA LATEROLATERAL Y DORSOVENTRAL DE LA COLUMNA TORACOLUMBAR



Fuente directa: *Hospital Veterinario de Especialidades Sinaí (HVDES, 2020)*

Radiografía laterolateral de columna toracolumbar, se observa posible lisis de la apófisis espinosa de T5



Fuente directa: *Hospital Veterinario de Especialidades Sinaí (HVDES, 2020)*

Radiografía dorsoventral de columna toracolumbar, se observa posible lisis de la apófisis espinosa de T5

ANEXO F: RADIOGRAFÍA LATEROLATERAL Y VENTRODORSAL DE TÓRAX



Fuente directa: *Hospital Veterinario de Especialidades Sinaí (HVDES, 2020)*

Radiografía laterolateral de tórax, se observa lisis evidente de la apófisis de T5 y metástasis pulmonar



Fuente directa: *Hospital Veterinario de Especialidades Sinaí (HVDES, 2020)*

Radiografía ventrodorsal de tórax, se observa lisis evidente de la apófisis de T5 y metástasis pulmonar