



Efectividad de la ivermectina como coadyuvante de la vincristina para el tratamiento de tumor venéreo transmisible en una población de 8 caninos.

Natalia Ocampo Hernández

Manuela Vásquez Giraldo

Universidad Antonio Nariño

Programa De Medicina Veterinaria

Facultad De Medicina Veterinaria Y Zootecnia

Popayán

2023

Efectividad de la ivermectina como coadyuvante de la vincristina para el tratamiento de tumor venéreo transmisible en una población de 10 caninos.

Natalia Ocampo Hernández

Manuela Vásquez Giraldo

Trabajo presentado como requisito para optar al título de:

Médico Veterinario

Director:

Yessid Salamanca Raguá

Mv. Esp.

línea de investigación:

Bienestar y salud animal

Universidad Antonio Nariño

Programa Medicina Veterinaria

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Popayán

2023

Página de Aceptación

Aprobado por el jurado evaluador en cumplimiento de los requisitos exigidos

Por la universidad Antonio Nariño para optar al título de Médico Veterinario

DIANA ACOSTA

Jurado evaluador

Director

Director

Dedicatoria

Les dedicamos los resultados de este trabajo a Dios y a nuestras familias, principalmente a nuestros padres que nos apoyaron en momentos tanto buenos como malos, gracias por ser esa inspiración para no rendirnos nunca, a nuestros familiares que ya no están con nosotros gracias por su amor.

También queremos dedicarle este trabajo a mi hermosa Naomi, Gracias por acompañarme en este proceso de mi carrera, por tu amor incondicional, porque sentir tu compañía con eso bastaba para no sentirme sola, eres la fuente de inspiración del amor hacia esta hermosa profesión.

Agradecimientos

A nuestro tutor Dr. Yessid Salamanca Raguá por los conocimientos adquiridos, su apoyo y confianza, a los profesores que también hicieron parte de este proceso, Dr. Daniel Arboleda y Dr. Luis Gabriel Rivera.

A todo el equipo médico de la Clínica veterinaria Dr. Piedrahita y especialmente al Dr. Sebastián Piedrahita por su disposición con nosotras y a la Dra. Ana Milena Mosquera de la Clínica veterinaria huellas por su gran ayuda en este proceso. A todas muchas gracias porque hicieron que este trabajo fuera posible.

Tabla de contenido

Resumen y Palabras Clave.....	11
Abstract Keywords.....	13
Introducción.....	15
Justificación.....	16
Objetivos.....	17
Objetivo general.....	17
Objetivos Específicos.....	17
Marco teórico.....	18
Metodología.....	23
Resultados.....	28
Estadística.....	85
Discusión.....	91
Conclusión.....	93
Recomendaciones.....	94
Referencias.....	95
Bibliografía.....	97

Lista de Ilustraciones

Ilustración 1 Conversión de Peso a M2.....	25
Ilustración 2 Paciente Manchas.....	28
Ilustración 3 Resultado de citología paciente manchas.....	29
Ilustración 4 Antes de iniciar quimioterapia	30
Ilustración 5 Sección quimioterapia 2, paciente manchas	31
Ilustración 6 Sección quimioterapia hemograma 3, paciente manchas.....	32
Ilustración 7 Paciente Simón.....	33
Ilustración 8 Citología paciente simón.....	35
Ilustración 9 Sección quimioterapia paciente Simón	35
Ilustración 10 Sección de quimioterapia 2 paciente Simón	36
Ilustración 11 Sección de quimioterapia 3 paciente Simón	36
Ilustración 12 Sección de quimioterapia 4 paciente Simón	37
Ilustración 13 Paciente Toby.....	37
Ilustración 14 Citología Toby	39
Ilustración 15 Quimioterapia 1 paciente Toby.....	40
Ilustración 16 Quimioterapia 2 paciente Toby.....	41
Ilustración 17 Quimioterapia 3 paciente Toby.....	42
Ilustración 18 Paciente Muffy	42
Ilustración 19 Citología paciente Muffy	44
Ilustración 20 Quimioterapia 1 paciente Muffy	45
Ilustración 21 Quimioterapia 2 paciente Muffy	46
Ilustración 22 Quimioterapia 3 paciente Muffy	46

Ilustración 23 Quimioterapia 4 paciente Muffy	47
Ilustración 24 Quimioterapia 5 paciente Muffy	48
Ilustración 25 Quimioterapia 6 paciente Muffy	48
Ilustración 26 Paciente Ringo	49
Ilustración 27 Quimioterapia 1 paciente Ringo	52
Ilustración 28 Quimioterapia 2 paciente Ringo	53
Ilustración 29 Quimioterapia 3 paciente Ringo	53
Ilustración 30 Quimioterapia 4 paciente Ringo	54
Ilustración 31 Quimioterapia 5 paciente Ringo	55
Ilustración 32 Quimioterapia 6 paciente Ringo	56
Ilustración 33 Quimioterapia 7 paciente Ringo	56
Ilustración 34 Quimioterapia 8 paciente Ringo	57
Ilustración 35 Quimioterapia 9 paciente Ringo	58
Ilustración 36 Citología paciente Julia.....	60
Ilustración 37 Quimioterapia 1 paciente Julia.....	61
Ilustración 38 Quimioterapia 2 paciente Julia.....	62
Ilustración 39 Quimioterapia 3 paciente Julia.....	62
Ilustración 40 Quimioterapia 4 paciente Julia.....	63
Ilustración 41 Paciente Zeus	63
Ilustración 42 Quimioterapia 1 paciente Zeus	66
Ilustración 43 Quimioterapia 2 paciente Zeus	67
Ilustración 44 Quimioterapia 3 paciente Zeus	68
Ilustración 45 Quimioterapia 4 paciente Zeus	69

Ilustración 46 Paciente Niña	69
Ilustración 47 Quimioterapia paciente Niña	72
Ilustración 48 Quimioterapia 2 paciente Niña.....	72
Ilustración 49 Quimioterapia 3 paciente Niña.....	73
Ilustración 50 Quimioterapia 4 paciente Niña.....	74
Ilustración 51 Quimioterapia 5 paciente Niña.....	74
Ilustración 52 Paciente Princesa.....	75
Ilustración 53 Quimioterapia 1 paciente Princesa.....	77
Ilustración 54 Quimioterapia 2 paciente Princesa.....	78
Ilustración 55 Quimioterapia 3 paciente Princesa.....	78
Ilustración 56 Quimioterapia 4 paciente Princesa.....	79
Ilustración 57 Paciente Saby	80
Ilustración 58 Quimioterapia 1 paciente Saby	82
Ilustración 59 Quimioterapia 2 paciente Saby	83
Ilustración 60 Quimioterapia 3 paciente Saby	83
Ilustración 61 Quimioterapia 4 paciente Saby	84
Ilustración 62 Porcentaje de hembras y machos que ingresaron al estudio	85
Ilustración 63 Numero de quimioterapias realizadas de cada paciente que entro al estudio. ..	87
Ilustración 64 pacientes que se retiraron del estudio.	88
Ilustración 65 Promedio sesiones de quimioterapia en cada grupo de estudio.	90

Lista de tablas

Tabla 1 Examen clínico paciente manchas	28
Tabla 2 Examen clínico Simón	33
Tabla 3 Examen clínico Toby	38
Tabla 4 Examen clínico Muffy	43
Tabla 5 Examen clínico paciente Ringo.....	49
Tabla 6 Citología paciente Ringo.....	50
Tabla 7 Examen clínico paciente Julia.....	59
Tabla 8 Examen clínico paciente Zeus.....	64
Tabla 9 Citología paciente Zeus.....	64
Tabla 10 Examen clínico paciente Niña.....	69
Tabla 11 Citología paciente Niña.....	70
Tabla 12 Examen clínico paciente Princesa.....	75
Tabla 13 Citología paciente Princesa.....	75
Tabla 14 Examen clínico paciente Saby	80
Tabla 15 Citología paciente Saby	80
Tabla 16 Porcentaje de hembras y machos que ingresaron al estudio	85
Tabla 17 Grafica de numero de quimioterapias realizadas por paciente.....	86
Tabla 18 pacientes que se retiraron del estudio.	88
Tabla 19 Promedio quimioterapias que se realizaron por paciente. En ambos grupos.....	89

Resumen y Palabras Clave

El tumor venéreo transmisible canino (TVTC) Es una neoplasia benigna con tasa baja de metástasis tiene alta presentación en la clínica diaria; su transmisión es por la transferencia de células exfoliadas intactas, esta implantación tumoral requiere una mucosa genital receptora previamente lesionada, como ocurre en el coito y puede transmitirse por comportamientos como lamer o inhalar dando una presentación a nivel extra genital como la piel, la cavidad nasal, los ojos o la boca.

El tratamiento de TVT tiene como objetivo la remisión completa de la lesión, así como de prevenir el desarrollo de lesiones metastásicas y recurrencias. La quimioterapia es el tratamiento de elección para el TVT, independientemente de la extensión, el tamaño de la neoplasia, la ocurrencia de metástasis o duración de la enfermedad, se utilizan con frecuencia debido a su bajo costo. El uso de quimioterapia produce una buena respuesta para tumores únicos y múltiples, La vincristina es el fármaco de primera elección, ya que tiene una alta tasa de eficacia como fármaco único, aunque se puede utilizar combinado.

De acuerdo al estudio realizado de la Universidad federal Da Bahia de Medicina Veterinaria y Zootecnia en Brasil se demostró que a través de hallazgos citológicos e histopatológicos, la asociación de ivermectina con vincristina, con protocolo de aplicación de quimioterapia a una dosis de 0,5 mg / m² una vez a la semana, seguida de la aplicación de ivermectina a una dosis de 0.5mg/ kg por vía subcutánea al mismo tiempo, provoca una regresión más rápida del tumor (Lapa, 2009). Basándose en el estudio realizado este es importante ya que se reducirá la frecuencia de las quimioterapias en el paciente y sus efectos adversos en ellos.

La interacción de la ivermectina con la glicoproteína P se debe a la afinidad de la ivermectina con esta proteína disputando la activación de la enzima ATPasa (Lespine, 2006). La ivermectina

interactúa con la glicoproteína P disminuyendo la resistencia a la quimioterapia (Lespine, 2006).

La acción inhibidora de la glicoproteína P puede ocurrir de dos maneras; Competencia con los sitios de unión al fármaco, que son inhibidores competitivos o bloqueando el proceso de hidrólisis de ATP (Huber, 2010), considerados inhibidores no competitivo. De esta forma, la ivermectina actúa como sustrato, inhibiendo la acción de esta glicoproteína (Bezerra, 2011).

Palabras Clave:

TVT

Ivermectina

Vincristina

Neoplasia

Glicoproteína P

Quimioterapia

Abstract Keywords

The canine transmissible venereal tumor (TVTC) is a benign neoplasia with a low rate of metastasis, it has a high presentation in the daily clinic; Its transmission is through the transfer of intact exfoliated cells. This tumor implantation requires a previously injured recipient genital mucosa, as occurs in intercourse, and it can be transmitted by behaviors such as licking or inhaling, giving a presentation at an extra genital level such as the skin, nasal cavity , eyes or mouth.

TVT treatment aims at complete remission of the lesion, as well as preventing the development of metastatic lesions and recurrences. Chemotherapy is the treatment of choice for TVT, regardless of the extension, the size of the neoplasia, the occurrence of metastases or the duration of the disease, they are frequently used due to their low cost. The use of chemotherapy produces a good response for single and multiple tumors. Vincristine is the drug of first choice, since it has a high rate of efficacy as a single drug, although it can be used in combination.

According to the study carried out by the Da Bahia Federal University of Veterinary Medicine and Zootechnics in Brazil, it was demonstrated that through cytological and histopathological findings, the association of ivermectin with vincristine, with a chemotherapy application protocol at a dose of 0.5 mg / m² once a week, followed by the application of ivermectin at a dose of 0.5mg/kg subcutaneously at the same time, causes a more rapid regression of the tumor (Lapa, 2009). Based on the study carried out, this is important since the frequency of chemotherapies in the patient and its adverse effects on them will be reduced. The interaction of ivermectin with P-glycoprotein is due to the affinity of ivermectin with this protein disputing the activation of the

ATPase enzyme (Lespine, 2006). Ivermectin interacts with P-glycoprotein decreasing resistance to chemotherapy (Lespine, 2006). The inhibitory action of P-glycoprotein can occur in two ways; Competition with drug binding sites, which are competitive inhibitors or blocking the ATP hydrolysis process (Huber, 2010), considered non-competitive inhibitors. In this way, ivermectin acts as a substrate, inhibiting the action of this glycoprotein (Bezerra, 2011).

TVT

Ivermectin

Vincristine

Neoplasm

P-glycoprotein

Chemotherapy

Introducción

El tumor venéreo transmisible canino más conocido como (TVT, linfosarcoma venéreo y tumor de Sticker) entre otros es una neoplasia benigna de células redondas que afecta frecuentemente la mucosa genital externa de los caninos.

El TVT se caracteriza por ser una masa blanda solitaria o múltiple, multilobulada sangrante con forma de coliflor, friable, de color rosado, que puede estar ulcerada e infectada y, en muchos casos, con apariencia necrótica (Ortega-Pacheco y col 2003). La localización más frecuente en machos es desde la parte caudal del pene hasta el bulbo del glande, y en hembras en la conjunción de la vagina y el vestíbulo con descarga sanguinolenta o sangrado prepucial o vaginal; donde los signos asociados con el tumor pueden ser confundidos con el celo o con afecciones como cistitis, prostatitis o uretritis (Grandez y col 2011), no presenta predisposición por raza ni sexo, sin embargo, se presenta en caninos sexualmente activos, en áreas urbanas con grandes poblaciones de perros callejeros. El TVT presenta bajo potencial metastásico, es por eso que la presencia de células neoplásicas en tejidos distintos al genital es poco frecuente (Grandez y col 2011).

El olfateo y el lamido permiten la implantación de células tumorales, el tratamiento de elección es la vincristina, estudios recientes han demostrado que en combinación con la ivermectina la resolución del problema se logra en menos tiempo, ya que la ivermectina funciona como potencializadora de la vincristina.

Justificación

El uso de quimioterapéuticos como la vincristina a largo plazo genera resistencia en las células cancerígenas, varios factores están relacionados con los mecanismos de resistencia de los tumores al tratamiento. Con fármacos quimioterapéuticos y también con su comportamiento biológico (Floréz, 2014). Entre los efectos adversos que causa la vincristina podemos encontrar mielosupresión, vómitos, diarreas, decaimiento, inapetencia entre otros, por esto es de gran importancia reducir su uso en cuanto a frecuencia para reducir así el impacto negativo que tiene la quimioterapia en el paciente.

Objetivos

Objetivo general

Describir el tratamiento del tumor venéreo transmisible canino en combinación con la ivermectina como coadyuvante de la vincristina en el tratamiento quimioterapéutico.

Objetivos Específicos

- Confirmar el diagnóstico del tumor venéreo trasmisible por medio de la citología.
- Lograr la resolución del tumor venéreo trasmisible en menos sesiones de quimioterapia.
- Interpretar la efectividad de la ivermectina para el tratamiento de tumor venéreo transmisible canino mediante comparación del tiempo de resolución del tumor en ambos grupos.

Marco teórico

La vincristina es un alcaloide de la vinca (*Catharanthus roseus*) una planta originaria de Madagascar (Brandão, 2010) que actualmente se cultiva en varias regiones tropicales y subtropicales. La vincristina es un fármaco que se considera que tiene baja toxicidad y bajo costo. La efectividad de la vincristina puede alcanzar el 90%, con remisión completa y ausencia de recaídas (Nelson; Couto, 2010). Los efectos adversos atribuidos a la vincristina incluyen principalmente mielo supresión y alteraciones gastrointestinales.

El tratamiento de TVT tiene como objetivo la remisión completa de la lesión, así como de prevenir el desarrollo de lesiones metastásicas y recurrencias. La quimioterapia es el tratamiento de elección para el TVT, independientemente de la extensión, el tamaño de la neoplasia, la ocurrencia de metástasis o duración de la enfermedad. El uso de quimioterapia produce una buena respuesta para tumores únicos y múltiples. La vincristina es el fármaco de primera elección, ya que tiene una alta tasa de eficacia como fármaco único, aunque se puede utilizar combinado.

A lo largo del curso del tratamiento, es posible observar la regresión del tumor, evaluando su tamaño semanalmente, siempre antes de la siguiente aplicación de quimioterapia.

Si los exámenes de citología no son posibles en el momento de la regresión del tumor, se recomienda repetir el Protocolo antineoplásico en dosis extra tras la desaparición macroscópica de las lesiones. Es importante evaluar el estado de salud del animal antes de iniciar el tratamiento con vincristina (Valadão; Metze, 2010).

Varios factores están relacionados con los mecanismos de resistencia de los tumores al tratamiento con fármacos quimioterápicos y también con su comportamiento biológico, Mecanismo de acción y farmacocinética de vincristina.

La vincristina actúa uniéndose a las β -tubulinas, lo que inhibe la polimerización de microtúbulos, que conduce a bloqueo mitótico y apoptosis celular; La glicoproteína P está codificada por un gen de resistencia a múltiples fármacos (MDR-1), y es responsable de influir en la farmacocinética y farmacodinámica de un fármaco en un individuo o especie (Azeredo, 2009). El sistema es un mecanismo para protección celular contra xenobióticos en células de mamíferos (Huber, 2010).

La glicoproteína P actúa sobre varias especies de procariotas y eucariotas, asegurando que las células una resistencia intrínseca a una gran cantidad de fármacos (Silva, 2011). Eso explica la resistencia de los patógenos al tratamiento con fármacos antimicrobianos y antiparasitario (Mani, 2016). Por otro lado, la presencia de glicoproteína P en la barrera sangre, cerebro e intestino, por ejemplo, promueve activamente la eliminación de medicamentos para el sistema nervioso central y el tracto intestinal, y también limita la absorción gastrointestinal de las drogas (Linardi; Natalini, 2006). Todavía está presente en testículos, en la placenta, células epiteliales tubulares renales o biliares, ayudando a excreción y distribución del fármaco en el organismo (Mealey; Fidel, 2015). Se cree que la salida de una molécula en el enterocito es producida por la glicoproteína P varias veces, por lo que la enzima tiene varias oportunidades para metabolizar un fármaco evitando que llegue intacto al torrente sanguíneo, sin embargo, si hay inhibición de la

glicoproteína P, el fármaco pasará una vez por el enterocito provocando una disminución del metabolismo intestinal (Benet, 2009).

Esta proteína tiene la función de transportar los fármacos fuera de las células, hasta alcanzar niveles citoplasmáticos tan bajos que no pueden causar la muerte celular. Los estudios con marcaje de anticuerpos anti-glicoproteína P han demostrado que los TVT que tienen morfología plasmocitoide tiene una mayor inmunorreactividad en comparación con el tipo linfocitoide, considerando esto, se puede concluir que los tumores tipo plasmocitoide tienen mayor potencial para expresar la glicoproteína P y, por lo tanto, mayor resistencia a los medicamentos (Floréz et al., 2014).

En tratamientos combinados con vincristina Los estudios han informado el uso de ciclofosfamida y metotrexato como único fármaco para el tratamiento de TVT y en ninguno de los dos protocolos se obtuvo respuesta terapia satisfactoria (Amber, 1990). Además de la baja eficiencia, no hay ningún beneficio económico en el uso de ciclofosfamida y metotrexato en comparación con el costo de la vincristina.

La doxorubicina también se puede utilizar como alternativa en casos de tumores que presentan resistencia a la vincristina (Boscos; Ververides, 2004). Pero su uso causa varios efectos secundarios, como citotoxicidad, cambios gastrointestinales, reacciones de cardiotoxicidad e hipersensibilidad (Viéra, 2015).

La vinblastina también se considera un fármaco eficaz y seguro como alternativa al uso de vincristina, pero el costo sigue siendo un factor limitante, ya que es de 2 a 5 veces mayor.

La ivermectina es un fármaco de la familia de las lactonas macrocíclicas (Lespine, 2006) Actúa, como sustrato inhibiendo la glicoproteína P (Pouliot, 1997) y presenta una potente acción antiparasitaria en animales, incluidos los perros (Canga, 2009). La acción de la ivermectina contra los helmintos se produce por inhibición de la acción de las neuronas por GABA (ácido gamma-aminobutírico) que conduce a una hiperpolarización de las neuronas Y, en consecuencia, inhibición de la transmisión nerviosa, que conduce a parálisis, muerte y eliminación de entero parásitos en el taburete. (Sartor; Bicudo, 1999). Este fármaco se utiliza ampliamente en la rutina clínica. veterinaria (Paradis, 1998). Dosis de antiparasitarios en perros, alrededor de 0,4-0,6 mg / kg, son bien tolerados por la mayoría de los perros, con la excepción de algunas razas susceptibles (Viana,2014). Este aspecto ofrece perspectivas para el uso de la ivermectina o sus derivados no derivados no como agentes de reversión de la resistencia a múltiples fármacos (Lespine, 2006).

Existen varios estudios para intentar comprender la interacción de la glicoproteína P con sustratos y así modular su actividad. Cada sustrato es específico de una región de la molécula, por lo que cuando un sustrato se une a su región específica, una estimulación de ATPasa generando un cambio conformacional, que conducirá al transporte y liberación del sustrato al otro lado de la membrana plasmática (Bezerra, 2011).

La interacción de la ivermectina con la glicoproteína P se debe a la afinidad de la ivermectina. con esta proteína, disputando la activación de la enzima ATPasa (Lespine, 2006).

la ivermectina interactúa con la glicoproteína P disminuyendo la resistencia a la quimioterapia (Lespine, 2006). La acción inhibidora de la glicoproteína P puede ocurrir de dos maneras: Competencia con los sitios de unión al fármaco, que son inhibidores competitivos o bloqueando

el proceso de hidrólisis de ATP (Huber, 2010), considerados inhibidores no competitivo. De esta forma, la ivermectina actúa como sustrato, inhibiendo la acción de esta glicoproteína (Bezerra, 2011).

Un estudio en Brasil demostró, a través de hallazgos citológicos e histopatológicos, que la asociación de ivermectina con vincristina, con protocolo de aplicación de quimioterapia a una dosis de 0,5 mg / m² una vez a la semana, seguida de la aplicación de ivermectina a una dosis de 0.5mg/ kg por vía subcutánea al mismo tiempo, provoca una regresión más rápida del tumor (Lapa 2009). Estas observaciones plantearon la posibilidad de utilizar ivermectina para favorecer Disminución de la resistencia tumoral a la vincristina, lo que permite reducir las dosis de este antineoplásico, reduciendo consecuentemente los efectos secundarios, además de reducir el costo de tratamiento (Lapa, 2009), describieron un reporte de caso con un resultado satisfactoria después de esta asociación. Se ha demostrado en estudios in vitro que las avermectinas inhiben eficazmente la Resistencia a múltiples fármacos en células de linfocitosis P388 resistentes a vincristina y vincristina en células tumorales de laringe, incluso a concentraciones no tóxicas. Se hipotetiza que es posible seleccionar la avermectina más específica para un tipo particular de célula tumoral resistentes y utilizar este fármaco en la terapia de este tumor (Korystov, 2004)

Metodología

Los criterios de inclusión fueron caninos machos o hembras, entre 1 y 12 años de edad con tumor venéreo transmisible genital confirmado con citología.

Examen Clínico: se realiza un examen clínico a todos los pacientes que entraron en el estudio, que consta de la anamnesis con sus propietarios para recolectar datos importantes como la historia clínica del paciente, tiempo de evolución del tumor. Examen físico completo donde se evaluará: mucosas, temperatura, linfonodos, FR, FC, palpación, presentación y gravedad del tumor.

Exámenes De Laboratorio: Todos los caninos que ingresaron al estudio se someterán a un hemograma para evaluar el eritograma y su posible estado de salud, evaluando la presencia de anemia y también el leucograma para evaluar leucocitosis o leucopenia. Se colectarán al menos 2 ml de sangre por vena yugular, cefálica. En tubo tapa lila se mandan a laboratorio para ser procesados, una vez llegan los resultados son evaluados para dar inicio al tratamiento.

Para diagnosticar el tumor venéreo transmisible fue por medio de citología por impronta y por punción aspiración con aguja fina, a todos los pacientes infectados se les realizo la citología y se esperaro resultados para entrar en el estudio e iniciar el tratamiento.

La Citología Por Impronta es un método complementario de la biopsia intraoperatoria en el cual el médico toma la muestra directamente con el portaobjetos desde la zona anatómica afectada para su posterior evaluación.

La Citología Por Punción-aspiración Con Aguja Fina (PAAF), consiste en la punción de un órgano o tejido, casi siempre situado superficialmente, con una aguja fina hueca conectada a una jeringa de aspiración. Mediante esta maniobra el médico responsable del paciente obtiene grupos celulares por punción que, tras ser dispersados en un líquido fijador, o mejor aún en un recipiente de citología en fase líquida, se extienden sobre el portaobjetos para su estudio microscópico.

Formación de los grupos:

Los caninos fueron asignados a dos grupos al azar de manera aleatoria, uno solo fue tratado con vincristina (grupo 1 control) otro con vincristina combinado con ivermectina (grupo 2 experimental) se estipulo un numero minino de 5 caninos por cada grupo, las presentaciones del tumor que entraron al estudio es solo genital.

Se calculo la dosis de m^2 de la quimioterapia por medio de la tabla de conversión de peso en área de superficie corporal (en metros cuadrados) para caninos.

KG	M ²	KG	M ²
0.5	0.1	26.0	0.88
1.0	0.1	27.0	0.90
2.00	0.15	28.00	0.92
3.00	0.20	29.00	0.94
4.00	0.25	30.00	0.96
5.00	0.29	31.00	0.99
6.00	0.33	32.00	1.01
7.00	0.36	33.00	1.03
8.00	0.40	34.00	1.05
9.00	0.43	35.00	1.07
10.00	0.46	36.00	1.09
11.00	0.49	37.00	1.11
12.00	0.52	38.00	1.13
13.00	0.55	39.00	1.15
14.00	0.58	40.00	1.17
15.00	0.60	41.00	1.19
16.00	0.63	42.00	1.21
17.00	0.66	43.00	1.23
18.00	0.69	44.00	1.25
19.00	0.71	45.00	1.26
20.00	0.74	46.00	1.28
21.00	0.76	47.00	1.30
22.00	0.78	48.00	1.32
23.00	0.81	49.00	1.34
24.00	0.83	50.00	1.36
25.00	0.85		

Ilustración 1 Conversión de Peso a M2

Fuente: Dr. Alejandro Ceballos Márquez

Cuadro cedido por el **DR. ALEJANDRO CEBALLOS MARQUEZ**. Laboratorio clínico universidad de caldas facultad de ciencias agropecuarias. Escuela de medicina veterinaria y zootecnia.

Para realizar la quimioterapia una vez se tenía establecido la dosis de acuerdo al peso de cada paciente, se procedía a canalizarlo y debido a que el sulfato de vincristina es un fármaco citotóxico se tuvieron en cuenta las medidas de seguridad al momento de manejarlo, se utilizaron los implementos de protección para administrar la quimioterapia como lo son, bata manga larga, guantes, tapabocas, gorro, gafas de protección una vez tuvimos la vestimenta adecuada procedimos a la administración de la vincristina al paciente.

Grupo control vincristina: Los caninos fueron tratados con su protocolo convencional de sulfato de vincristina, en aplicaciones semanales a una dosis de 0.5mg/m² vía intravenosa (Cendoroglo, 2013). Utilizando catéter de número 22G o 24G el paciente es canalizado, se utilizo un buretrol para diluir con cloruro de sodio el sulfato de vincristina y equipo micro o macrogoteo para su administración y así semanalmente hasta la resolución del tumor.

Grupo experimental vincristina e ivermectina: Los caninos fueron tratados con un protocolo de sulfato de vincristina, aplicaciones semanales a una dosis de 0.5mg/m² vía intravenosa (Cendoroglo, 2013). Utilizando catéter de número 22G o 24G el paciente es canalizado, se utilizo un buretrol para diluir con cloruro de sodio el sulfato de vincristina y equipo micro o macrogoteo para su administración y así semanalmente hasta la resolución del tumor.

La ivermectina al 1% se combinó como ayudante a este protocolo siempre 24 a 48 horas antes de la aplicación de vincristina, por lo que la quimioterapia se debe administrar cuando las concentraciones plasmáticas de ivermectina estén en sus valores máximos.

Las aplicaciones de ivermectina se realizaron cada 15 días a una dosis de 0.5mg/kg por vía subcutánea, cuando se aplica por esta vía la ivermectina es detectada en el plasma hasta por 30 días después de la aplicación. (Gokbulut, 2006).

Resultados

Pacientes tratados solo con protocolo de vincristina 0.5 mg /m2 (Grupo 1 control).

Fecha: 25/08/2022

Nombre: Manchas.

Especie: Canino.

Raza: Mestizo.

Sexo: Hembra.

Edad: 5 años.

Peso: 14.8 Kg

Propietario: Nelson Romero.



Ilustración 2 Paciente Manchas

Tabla 1 Examen clínico paciente manchas

Examen clínico	
Actitud	Normal
Apetito	Normal
Hidratación	Normal
Estatus nutricional	3/5
Color de las mucosas	Rosadas
TLLC	< a 2 seg
T°	38.7
FC	90 L/min
FR	15 R/min
Secreción nasal	Ausente
Secreción Genital	Mucopurulenta
Localización	Vaginal
Miasis	Ausente
Dolor local	Ausente
Sangrado	Presente
Metástasis	No
Deformidades anatómicas	Si
Tiempo de evolución del tumor	No reporta

Resultado Citología Vaginal: TVT confirmado.

	INFORME DE RESULTADOS		
	LABORATORIO DE PATOLOGÍA VETERINARIA ZOOPATH		
Número de caso Zoopath	C22-495	Número de Historia Clínica	No reporta
Nombre del paciente	Manchas	Especie	Canina
Persona/Institución responsable	Nelson Romero	Raza	Mestiza
Clinica Veterinaria o institución remitente	Dr. Piedrahita	Sexo	Hembra
Médico Veterinario remitente	Lizeth Artunduaga	Edad	5 años
Estudio solicitado	Citología de masa		
Tipo de muestra enviada	Extendido de PAF/PAAF		
Fecha de recepción muestra	25/08/2022	Fecha de envío de resultado	29/08/2022
<p>Se reciben cinco láminas marcadas con el nombre de la paciente y numeradas del "1 al 5", se tiñen con Hematoxilina-Eosina y Azul de Toluidina.</p> <p>Citología de masa (masa sangrante en la vulva): Los extendidos son densamente celulares. Las muestras son aptas para lectura. Sobre un fondo seroso con eritrocitos, se observa una población dominada por células redondas con citoplasmas amplios y vacuolas marginales pequeñas, sus núcleos son ovoides y excéntricos, exhiben anisocariosis e hiper cromatismo moderado, un nucleolo central prominente y mitosis frecuentes. También hay neutrófilos degenerados y no degenerados además de escasas células cornificadas nucleadas sin atipia.</p>			
<p>Diagnóstico: Citología de masa (masa sangrante en la vulva): Tumor venéreo transmisible.</p>			
<p>Observaciones: Los extendidos analizados confirman un TVT con inflamación aguda asociada.</p>			
<p>Visto por:</p> <p><u>Ana María Henao Duque</u> Ana María Henao Duque MV, MSc. Ciencias Veterinarias (Línea de Patología Animal) TP. 23714 Miembro ACPAVET y LCPG</p>			

Zoopath Laboratorio de Patología Veterinaria, Calle 23N #6AN-17, Of. 506. Edificio Profesionales Sexta Avenida
 laboratoriozoopath@gmail.com
 Santiago de Cali, Colombia.

Ilustración 3 Resultado de citología paciente manchas

Paciente en condiciones óptimas para comenzar tratamiento con vincristina.

Quimioterapia #1 Hemograma 29/08/2022 Se le administro vía IV, sulfato de vincristina
0.3ml



Ilustración 4 Antes de iniciar quimioterapia

Fuente: elaboración propia

Fotografía antes de iniciar quimioterapia

Quimioterapia #2 Hemograma 5/09/2022: Se le administro vía IV 0.3ml de sulfato de vincristina.

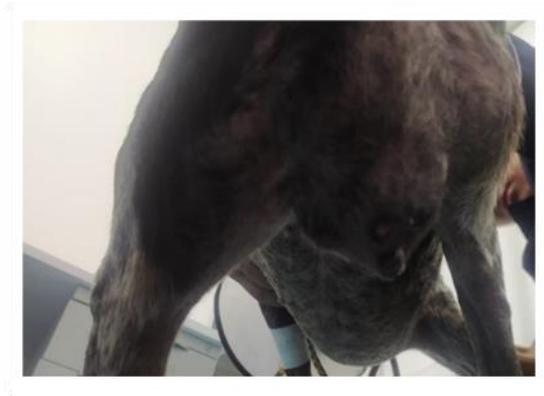


Ilustración 5 Sección quimioterapia 2, paciente manchas



Fuente: elaboración propia

Se evidencia una mejoría en el paciente, presenta secreciones mucopurulentas.

Quimioterapia #3 Hemograma 12/09/2022: Se le administro vía IV sulfato de vincristina.

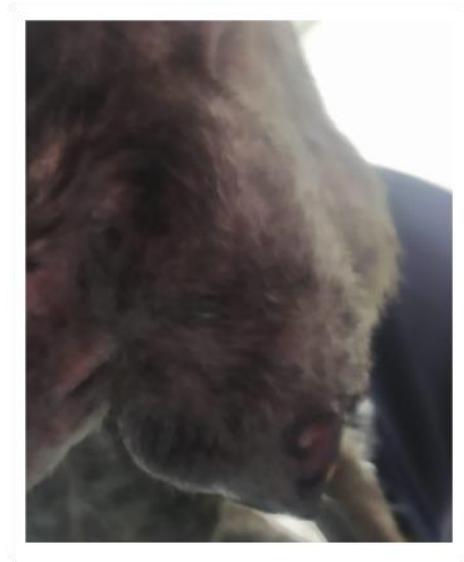


Ilustración 6 Sección quimioterapia hemograma 3, paciente manchas

Fuente: elaboración propia

Se evidencia muy poco progreso comparado con la quimioterapia anterior, después de realizar la sesión número 3 de quimioterapia el propietario de Manchas no vuelve a contestar llamadas, así retirándolo del estudio.

Fecha: 27/08/2022

Nombre: Simón.

Especie: Canino.

Raza: Mestizo.

Sexo: Macho.

Edad: 4 años.

Peso: 14 Kg

Propietario: Roció Rico.

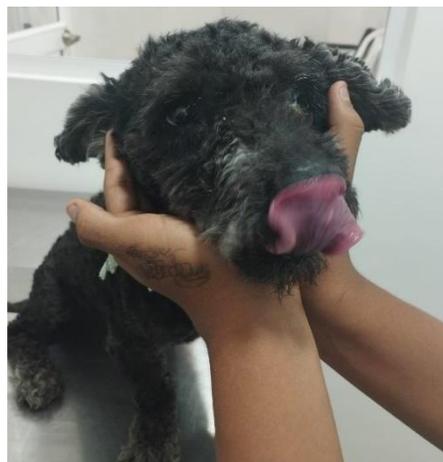


Ilustración 7 Paciente Simón

Tabla 2 Examen clínico Simón

Examen clínico	
Actitud	Normal
Apetito	Normal
Hidratación	Normal
Estatus nutricional	3/5
Color de las mucosas	Rosadas
TLLC	< a 2 seg
T°	38.5
FC	91 L/min
FR	16 R/min
Secreción nasal	Ausente
Secreción Genital	Mucopurulenta
Localización	Pene
Miasis	Ausente
Dolor local	Ausente
Sangrado	Ausente
Metástasis	No
Deformidades anatómicas	No se logra exponer el pene
Tiempo de evolución del tumor	6 meses

Citología 27/08/2022 Se confirmó TVT.

	INFORME DE RESULTADOS LABORATORIO DE PATOLOGÍA VETERINARIA ZOOPATH		
	Número de caso Zoopath	C22-500	Número de Historia Clínica
Nombre del paciente	Simón	Especie	Canina
Persona/Institución responsable	Rocío Rico	Raza	No reporta
Clínica Veterinaria o institución remitente	Dr. Piedrahita	Sexo	Macho
Médico Veterinario remitente	Yadi Lorena López	Edad	4 años
Estudio solicitado	Citología de masa		
Tipo de muestra enviada	Extendidos de impronta		
Fecha de recepción muestra	27/08/2022	Fecha de envío de resultado	31/08/2022
<p>Se reciben tres láminas marcadas con el nombre del paciente y numeradas del 1 al 3, se tiñen con Hematoxilina-Eosina y Azul de Toluidina.</p> <p>Citología de masa (1 y 2 masa externa y 3 masa interna del glande): Los extendidos presentan moderada hemodilución. Las muestras son aptas para lectura. Sobre un fondo seroso con eritrocitos y una población heterogénea de bacilos y cocos libres, se observa una población celular mixta dominada por neutrófilos degenerados y no degenerados, seguido de células escamosas nucleadas típicas con emperipolesis de neutrófilos. También hay células redondas con citoplasma escaso con vacuolas marginales pequeñas y núcleos ovoides, presentan anisocariosis leve y un nucléolo conspicuo a prominente.</p>			
<p>Diagnóstico: Citología de masa (1 y 2 masa externa y 3 masa interna del glande): Compatible con Tumor venéreo transmisible.</p>			
<p>Observaciones: Los extendidos analizados revelan una celularidad que indica inflamación de tipo supurativo y una población consistente con un TVT.</p>			
<p>Visto por:</p> <p><u>Ana María Henao Duque</u></p> <p>Ana María Henao Duque MV, MSc. Ciencias Veterinarias (Línea de Patología Animal) TP. 23714 Miembro ACPAVET y LCPG</p>			

Ilustración 8 Citología paciente simón

Quimioterapia #1 Hemograma 1/09/2022: Se le administro vía IV 0.3ml de sulfato de vincristina.

Paciente apto para iniciar quimioterapia, el pene no se logra exponer al parecer el tumor esta adherido.

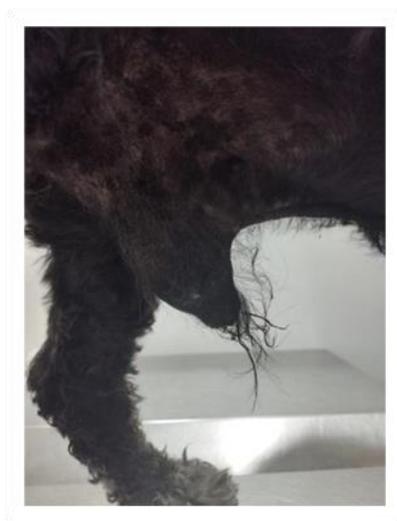


Ilustración 9 Sección quimioterapia paciente Simón

Fuente: elaboración propia

Fotografía antes de iniciar quimioterapia.

Quimioterapia # 2, Hemograma 8/09/2022: Se administró vía IV 0.3ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 10 Sección de quimioterapia 2 paciente Simón

Fuente: elaboración propia

Se observa mejoría en el paciente sin embargo aún no se logra exponer el pene.

Quimioterapia #3, Hemograma 15/09/2022: Se administró vía IV 0.3ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 11 Sección de quimioterapia 3 paciente Simón

Fuente: elaboración propia

Paciente presenta aun lesiones en la piel y pene aun sin poder ser expuesto, no se observa mucha evolución.

Quimioterapia #4, Hemograma 04/10/2022: Se administró vía IV 0.3ml de sulfato de vincristina.

Se realiza quimioterapia unos días después ya que el paciente presento días anteriores mucho deterioro en su salud. Se hospitalizo para lograr estabilizarlo.



Ilustración 12 Sección de quimioterapia 4 paciente Simón

Se logra la exposición del pene evidenciándose la resolución completa del tumor.

Fecha: 31/08/2022

Nombre: Toby.

Especie: Canino.

Raza: Mestizo.

Sexo: Macho.

Edad: 2 años.

Peso: 12 Kg

Propietario: German Ordoñez.



Ilustración 13 Paciente Toby

Tabla 3 Examen clínico Toby

Examen clínico	
Actitud	Normal
Apetito	Normal
Hidratación	Normal
Estatus nutricional	3/5
Color de las mucosas	Rosadas
TLLC	< a 2 seg
T°	38.1
FC	90 L/min
FR	15 R/min
Secreción nasal	Ausente
Secreción Genital	Ausente
Localización	Bulbo del pene
Miasis	Ausente
Dolor local	Ausente
Sangrado	Ausente
Metástasis	No
Deformidades anatómicas	No presenta
Tiempo de evolución del tumor	No reporta

Citología de masa 31/08/2022

	INFORME DE RESULTADOS LABORATORIO DE PATOLOGÍA VETERINARIA ZOOPATH		
Número de caso Zoopath	C22-511	Número de Historia Clínica	No reporta
Nombre del paciente	Toby	Especie	Canina
Persona/Institución responsable	Germán Ordoñez	Raza	Mestiza
Clínica Veterinaria o institución remitente	Dr. Piedrahita	Sexo	Macho
Médico Veterinario remitente	Lizeth Artunduaga	Edad	2 años
Estudio solicitado	Citología de masa		
Tipo de muestra enviada	Extendido de impronta		
Fecha de recepción muestra	31/08/2022	Fecha de envío de resultado	3/09/2022
<p>Se reciben cuatro láminas marcadas con el nombre del paciente y numeradas del 1 al 4, se tiñen con Hematoxilina-Eosina y Azul de Toluidina.</p> <p>Citología de masa (masa a nivel del pene): Los extendidos son densamente celulares y presentan detritus necróticos abundantes. Dos muestras son aptas para lectura. Sobre un fondo seroso con eritrocitos, se observa una población celular mixta dominada por neutrófilos degenerados y no degenerados que fagocitan cocobacilos, restos celulares necróticos y células escamosas nucleadas típicas, con emperipolesis neutrofilica. También hay escasas células redondas aisladas con citoplasmas amplios y vacuolas marginales pequeñas, tienen núcleos centrales con anisocariosis e hiperchromatismo leve y un nucléolo central prominente.</p>			
<p>Diagnóstico: Citología de masa (masa a nivel del pene): Compatible con Tumor venéreo transmisible.</p>			
<p>Observaciones: Los hallazgos citológicos sugieren una inflamación supurativa y necrotizante activa con una celularidad asociada consistente con un TVT.</p>			
<p>Visto por:</p> <p><i>Ana María Henao Duque</i></p> <p>Ana María Henao Duque MV, MSc. Ciencias Veterinarias (Línea de Patología Animal) TP. 23714 Miembro ACPAVET y LCPG</p>			

Ilustración 14 Citología Toby

Quimioterapia #1 Hemograma 7/09/2022 Se administró vía IV 0.26ml de sulfato de vincristina.

Paciente apto para iniciar tratamiento.



Ilustración 15 Quimioterapia 1 paciente Toby

Fuente: elaboración propia

Fotografía antes de iniciar la primera quimioterapia.

Quimioterapia #2 Hemograma 14/09/2022 Se administró vía IV 0.26ml de sulfato de vincristina



Ilustración 16 Quimioterapia 2 paciente Toby

Fuente: elaboración propia

Paciente presenta evolución a la primera quimioterapia.

Quimioterapia #3 Hemograma 21/09/2022 Se administró vía IV 0.26ml de sulfato de vincristina



Ilustración 17 Quimioterapia 3 paciente Toby

Fuente: elaboración propia

Paciente no presenta cambios en relación con la quimioterapia anterior. El propietario de Toby no vuelve contestar llamadas y lo retira del estudio.

Fecha: 24/10/2022

Nombre: Muffy

Especie: Canino.

Raza: French poodle.

Sexo: Macho.

Edad: 11 años.



Ilustración 18 Paciente Muffy

Peso: 4 Kg

Propietario: Angie Castillo

Tabla 4 Examen clínico Muffy

Examen clínico	
Actitud	Normal
Apetito	Normal
Hidratación	Normal
Estatus nutricional	3/5
Color de las mucosas	Rosadas
TLLC	< a 2 seg
T°	38.0
FC	89 L/min
FR	15 R/min
Secreción nasal	Ausente
Secreción Genital	Presente
Localización	En el glande del pene
Miasis	Ausente
Dolor local	Ausente
Sangrado	Ausente
Metástasis	No
Deformidades anatómicas	Presenta
Tiempo de evolución del tumor	1 año

Citología de masa

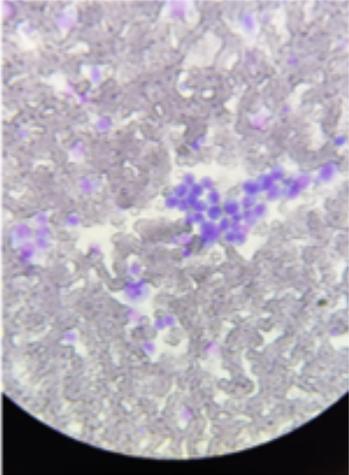
FECHA	3 DE OCTUBRE 2022
NOMBRE DEL PACIENTE	MUFFY
PROPIETARIO	ANGIE CASTILLO
ESPECIE	CANINA
RAZA	FRENCH POODLE
SEXO	MACHO
EDAD	9 AÑOS
ESTUDIO	CITOLOGIA DE MASA
TIPO DE MUESTRA	EXTENDIDO PAAF E IMPRONTA
CITOLOGIA	
	
<p>Las muestras son aptas para lectura. Sobre un fondo seroso con eritrocitos, se observa una población dominada por células redondas con citoplasmas amplios y vacuolas marginales.</p>	
DIAGNOSTICO	Citología de masa, compatible con tumor venéreo transmisible.
VISTO POR	MVZ, Ph.D Luis Gabriel Rivera Calderón, Patólogo

Ilustración 19 Citología paciente Muffy

Quimioterapia #1 Hemograma 7/09/2022 Se administró vía IV 0.12 ml de sulfato de vincristina.

Resultado de hemograma en rangos normales.



Ilustración 20 Quimioterapia 1 paciente Muffy



Fuente: elaboración propia

Quimioterapia # 2: Hemograma en rangos normales 31/10/2022 Se administró vía IV 0.12 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 21 Quimioterapia 2 paciente Muffy

Fuente: elaboración propia

Se evidencian mejorías con la primera quimioterapia.

Quimioterapia # 3: Hemograma en rangos normales 7/10/2022 Se administró vía IV 0.12 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 22 Quimioterapia 3 paciente Muffy

Fuente: elaboración propia.

Aun se observa tejido tumoral en la cabeza y bulbo del pene.

Quimioterapia # 4: Hemograma en rangos normales 14/10/2022 Se administró vía IV 0.12 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 23 Quimioterapia 4 paciente Muffy

Fuente: elaboración propia.

Se observa retraso en la respuesta a la quimioterapia.

Quimioterapia # 5: Hemograma en rangos normales 21/10/2022 Se administró vía IV 0.12 ml de sulfato de vincristina.

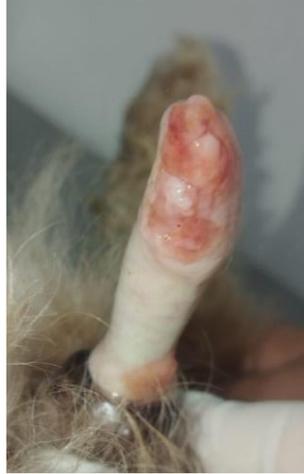


Ilustración 24 Quimioterapia 5 paciente Muffy

Fuente: elaboración propia.

Se evidencia mejoría en la masa en la zona del bulbo del pene.

Quimioterapia # 6: Hemograma en rangos normales 22/10/2022 Se administró vía IV 0.12 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 25 Quimioterapia 6 paciente Muffy



Fuente: elaboración propia.

Paciente Muffy termina tratamiento con 6 sesiones de quimioterapia.

Fecha: 3/10/2022

Nombre: Ringo

Especie: Canino.

Raza: Mestizo.

Sexo: Macho.

Edad: 8 años.

Peso: 28 Kg

Propietario: Claudia Anacona



Ilustración 26 Paciente Ringo

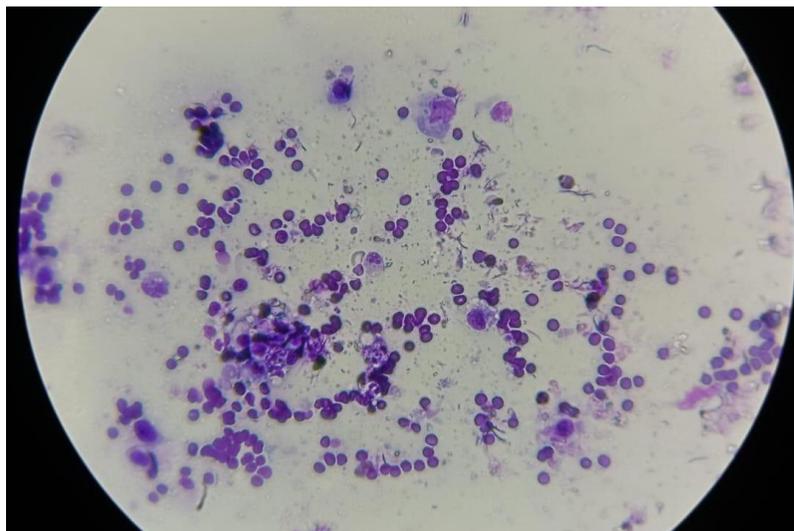
Tabla 5 Examen clínico paciente Ringo

Examen clínico	
Actitud	Normal
Apetito	Normal
Hidratación	Normal
Estatus nutricional	4/5
Color de las mucosas	Rosadas
TLLC	< a 2 seg

T°	38.9
FC	90 L/min
FR	15 R/min
Secreción nasal	Ausente
Secreción Genital	Presente Sangre
Localización	Pene tumor adherido
Miasis	Ausente
Dolor local	Presente
Sangrado	Ausente
Metástasis	No
Deformidades anatómicas	Tumor adherido no se deja exponer.
Tiempo de evolución del tumor	1 año

Tabla 6 Citología paciente Ringo.

FECHA	3 DE OCTUBRE 2022
NOMBRE DEL PACIENTE	RINGO
PROPIETARIO	CLAUDIA ANACONA
ESPECIE	CANINA
RAZA	MESTIZO
SEXO	MACHO
EDAD	8 AÑOS
ESTUDIO	CITOLOGIA DE MASA
TIPO DE MUESTRA	EXTENDIDO PAAF - HISOPADO

CITOLOGIA

Las muestras son aptas para lectura. Sobre un fondo seroso con eritrocitos, se observa una población dominada por células redondas con citoplasmas amplios y vacuolas marginales.

DIAGNOSTICO	Citología de masa, compatible con tumor venéreo transmisible.
VISTO POR	MVZ, Ph.D Luis Gabriel Rivera Calderón, Patólogo.

Quimioterapia # 1: Hemograma en rangos normales 13/10/2022 Se administró vía IV 0.46 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 27 Quimioterapia 1 paciente Ringo

Fuente: elaboración propia.

Paciente que a la palpación se sienten masas y no se logra exponer el pene ya que el tumor se encuentra adherido.

Quimioterapia # 2: Hemograma en rangos normales 20/10/2022 Se administró vía IV 0.46 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 28 Quimioterapia 2 paciente Ringo

Fuente: elaboración propia.

Paciente en su segunda quimioterapia no es posible realizar la exposición de su pene.

Quimioterapia # 3: Hemograma en rangos normales 27/10/2022 Se administró vía IV 0.46 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 29 Quimioterapia 3 paciente Ringo



Fuente: elaboración propia.

En la sesión número 3 de quimioterapia de ringo ya se logra exponer y se observa que el tumor cubre todo el pene.

Quimioterapia # 4: Hemograma en rangos normales 3/11/2022 Se administró vía IV 0.46 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 30 Quimioterapia 4 paciente Ringo

Fuente: elaboración propia.

No se evidencia mejoría.

Quimioterapia # 5: Hemograma en rangos normales 10/11/2022 Se administró vía IV 0.46 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 31 Quimioterapia 5 paciente Ringo

Fuente: elaboración propia.

Se observa respuesta a la quimioterapia.

Quimioterapia # 6: Hemograma en rangos normales 17/11/2022 Se administró vía IV 0.46 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 32 Quimioterapia 6 paciente Ringo

Fuente: elaboración propia.

Se evidencia muy poca evolución.

Quimioterapia # 7: Hemograma en rangos normales 24/11/2022 Se administró vía IV 0.46 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 33 Quimioterapia 7 paciente Ringo

Fuente: elaboración propia.

Evolución lenta.

Quimioterapia # 8: Hemograma en rangos normales 1/12/2022 Se administró vía IV 0.46 ml de sulfato de vincristina



Ilustración 34 Quimioterapia 8 paciente Ringo

Fuente: elaboración propia.

Se observa después de 8 sesiones de quimioterapia una evolución.

Quimioterapia # 9: Hemograma en rangos normales 8/12/2022 Se administró vía IV 0.46 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 35 Quimioterapia 9 paciente Ringo

Fuente: elaboración propia.

Paciente Ringo termina quimioterapia con una duración de 9 sesiones.

Pacientes tratados con vincristina 0.5mg/m² e ivermectina a 0.5mg/kg (Grupo 2)

Fecha: 31/08/2022

Nombre: Julia

Especie: Canino.

Raza: Mestizo.

Sexo: Hembra.

Edad: 2 años.

Peso: 15 Kg

Propietario: Sara lozano.

Tabla 7 Examen clínico paciente Julia

Examen clínico	
Actitud	Normal
Apetito	Normal
Hidratación	Normal
Estatus nutricional	3/5
Color de las mucosas	Rosadas
TLLC	< a 2 seg
T°	38.5
FC	90 L/min
FR	15 R/min
Secreción nasal	Ausente
Secreción Genital	Presente Mucopurulenta
Localización	Vagina
Miasis	Ausente
Dolor local	Ausente
Sangrado	Ausente
Metástasis	No
Deformidades anatómicas	Presente
Tiempo de evolución del tumor	8 meses

		INFORME DE RESULTADOS LABORATORIO DE PATOLOGÍA VETERINARIA ZOOPATH	
Número de caso Zoopath	C22-510	Número de Historia Clínica	12180
Nombre del paciente	Julia	Especie	Canina
Persona/Institución responsable	Sara Lozano	Raza	Mestiza
Clínica Veterinaria o institución remitente	Dr. Piedrahita	Sexo	Hembra
Médico Veterinario remitente	Yadi Lorena López	Edad	2 años
Estudio solicitado	Citología de masa		
Tipo de muestra enviada	Extendido de impronta		
Fecha de recepción muestra	31/08/2022	Fecha de envío de resultado	3/09/2022
<p>Se reciben dos láminas marcadas con el nombre de la paciente y numeradas del 1 al 2, se tiñen con Hematoxilina-Eosina y Azul de Toluidina.</p> <p>Citología de masa (masas semiblandas en la vulva): Los extendidos son homogéneos. Las muestras son aptas para lectura. Sobre un fondo seroso con eritrocitos se aprecia una población celular abundante y mixta, dominada por células redondas con citoplasmas amplios y vacuolas marginales pequeñas, sus núcleos son ovoides y a menudo excéntricos, presentan anisocariosis moderada, hiperromatismo leve, un nucléolo central prominente y mitosis frecuentes. También hay neutrófilos degenerados y no degenerados, células intermedias y parabasales con empenipolisis neutrofilica y detritus celulares necróticos.</p>			
<p>Diagnóstico: Citología de masa (masas semiblandas en la vulva): Tumor venéreo transmisible.</p>			
<p>Observaciones: Los hallazgos citológicos confirman un TVT con inflamación supurativa y necrosis activa.</p>			
<p>Visto por:</p> <p><i>Ana María Henao Duque</i></p> <p>Ana María Henao Duque MV, MSc. Ciencias Veterinarias (Línea de Patología Animal) TP. 23714 Miembro ACPAVET y LCPG</p>			

Ilustración 36 Citología paciente Julia

8/9/2022 Aplicación de ivermectina al 1% Se aplicó vía SC 0.75 ml.

Quimioterapia # 1: Hemograma en rangos normales 9/9/2022 Se administró vía IV 0.3 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 37 Quimioterapia 1 paciente Julia



Fuente: elaboración propia.

Quimioterapia # 2: Hemograma en rangos normales 17/9/2022 Se administró vía IV 0.3 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 38 Quimioterapia 2 paciente Julia

23/9/2022 Aplicación de ivermectina al 1% Se aplicó vía SC 0.75 ml.

Quimioterapia # 3: Hemograma en rangos normales 24/9/2022 Se administró vía IV 0.3 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 39 Quimioterapia 3 paciente Julia

Fuente: elaboración propia.

Quimioterapia # 4: Hemograma en rangos normales 1/10/2022 Se administró vía IV 0.3 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 40 Quimioterapia 4 paciente Julia

Fuente: elaboración propia.

Paciente Julia termina tratamiento con 4 sesiones de quimioterapia y 2 aplicaciones de ivermectina.

Fecha: 19/09/2022

Nombre: Zeus.

Especie: Canino.

Raza: Mestizo.

Sexo: Macho.



*Ilustración 41
Paciente Zeus*

Edad: 3 años.

Peso: 18 Kg

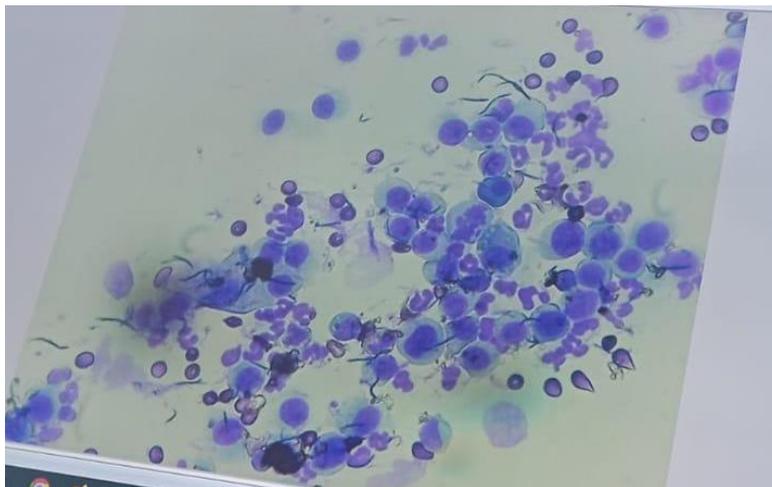
Propietario: Gisell Nayeli Londoño.

Tabla 8 Examen clínico paciente Zeus

Examen clínico	
Actitud	Normal
Apetito	Normal
Hidratación	Normal
Estatus nutricional	3/5
Color de las mucosas	Rosadas
TLLC	< a 2 seg
T°	38.3
FC	90 L/min
FR	15 R/min
Secreción nasal	Ausente
Secreción Genital	Ausente.
Localización	Pene, Bulbo.
Miasis	Ausente
Dolor local	Ausente
Sangrado	Presente
Metástasis	No
Deformidades anatómicas	Presente
Tiempo de evolución del tumor	9 meses

Tabla 9 Citología paciente Zeus

FECHA	19 DE SEPTIEMBRE 2022
NOMBRE DEL PACIENTE	ZEUS
PROPIETARIO	GISELL NAYELY LONDOÑO
ESPECIE	CANINA
RAZA	MESTIZO
SEXO	MACHO
EDAD	3 AÑOS
ESTUDIO	ITOLOGIA DE MASA
TIPO DE MUESTRA	EXTENDIDO PAAF E IMPRONTA

CITOLOGIA

Se observa una población dominada por células redondas con citoplasmas amplios y vacuolas marginales pequeñas, sus núcleos son ovoides, excéntricos y con mitosis frecuentes.

DIAGNOSTICO	Citología de masa, compatible con tumor venéreo transmisible.
VISTO POR	MVZ, Ph.D Luis Gabriel Rivera Calderón, Patólogo.

21/9/2022 Aplicación de ivermectina al 1% Se aplicó vía SC 0.9 ml.

Quimioterapia # 1: Hemograma en rangos normales 22/9/2022 Se administró vía IV 0.35 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 42 Quimioterapia 1 paciente Zeus

Fuente: elaboración propia.

Quimioterapia # 2: Hemograma en rangos normales 29/9/2022 Se administró vía IV 0.35 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 43 Quimioterapia 2 paciente Zeus

Fuente: elaboración propia.

Paciente presenta buena respuesta a la quimioterapia.

5/10/2022 Aplicación de ivermectina al 1% Se aplicó vía SC 0.9 ml.

Quimioterapia # 3: Hemograma en rangos normales 6/10/2022 Se administró vía IV 0.35 ml de sulfato de vincristina.

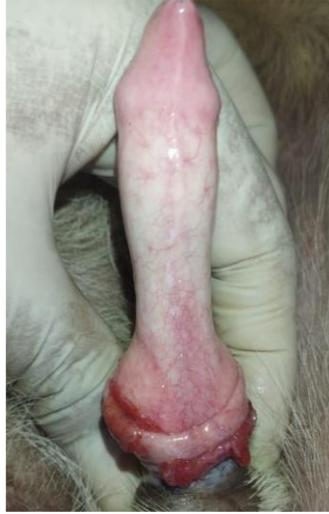


Ilustración 44 Quimioterapia 3 paciente Zeus

Fuente: elaboración propia.

Paciente sigue evolucionando de manera positiva a la quimioterapia.

Quimioterapia # 4: Hemograma en rangos normales 13/10/2022 Se administró vía IV 0.35 ml de sulfato de vincristina.

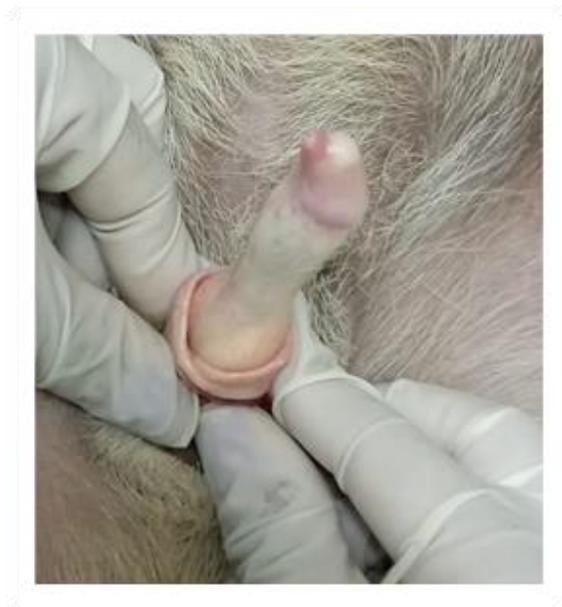


Ilustración 45 Quimioterapia 4 paciente Zeus

Fuente: elaboración propia.

Paciente Zeus termina quimioterapia con 4 sesiones y 2 aplicaciones de ivermectina.

Fecha: 3/10/2022

Nombre: Niña.

Especie: Canino.

Raza: Mestizo.

Sexo: Hembra.

Edad: 3 años.

Peso: 17 Kg

Propietario: Yudi Madona.



Ilustración 46 Paciente Niña

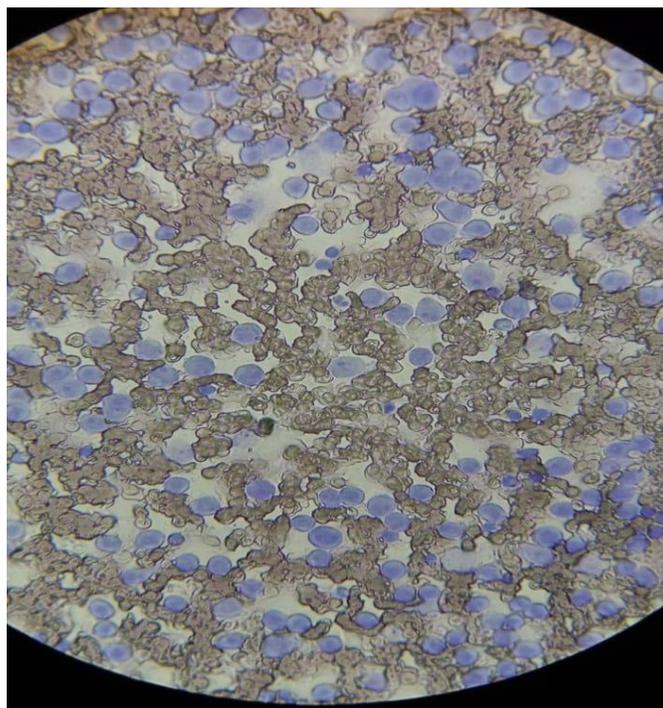
Tabla 10 Examen clínico paciente Niña

Examen clínico	
Actitud	Normal

Apetito	Normal
Hidratación	Normal
Estatus nutricional	3/5
Color de las mucosas	Rosadas
TLLC	< a 2 seg
T°	38.8
FC	90 L/min
FR	15 R/min
Secreción nasal	Ausente
Secreción Genital	Presente purulenta.
Localización	Vagina.
Miasis	Ausente
Dolor local	Ausente
Sangrado	Presente
Metástasis	No
Deformidades anatómicas	Presente
Tiempo de evolución del tumor	1 año

Tabla 11 Citología paciente Niña

FECHA	3 DE OCTUBRE 2022
NOMBRE DEL PACIENTE	NIÑA
PROPIETARIO	YUDI MADONA
ESPECIE	CANINA
RAZA	MESTIZO
SEXO	HEMBRA
EDAD	3 AÑOS
ESTUDIO	CITOLOGIA VAGINAL
TIPO DE MUESTRA	EXTENDIDO PAAF E IMPRONTA

CITOLOGIA

Las muestras son aptas para lectura. Sobre un fondo seroso con eritrocitos, se observa una población dominada por células redondas con citoplasmas amplios y vacuolas marginales.

DIAGNOSTICO	Citología vaginal, compatible con tumor venéreo transmisible.
VISTO POR	MVZ, Ph.D Luis Gabriel Rivera Calderón, Patólogo.

16/10/2022 Aplicación de ivermectina al 1% Se aplicó vía SC 0.8 ml.

Quimioterapia # 1: Hemograma en rangos normales 17/10/2022 Se administró vía IV 0.33 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 47 Quimioterapia paciente Niña

Fuente: elaboración propia.

Quimioterapia # 2: Hemograma en rangos normales 24/10/2022 Se administró vía IV 0.33 ml de sulfato de vincristina, Se evidencia mejoría.



Ilustración 48 Quimioterapia 2 paciente Niña

Fuente: elaboración propia.

31/10/2022 Aplicación de ivermectina al 1% Se aplicó vía SC 0.8 ml.

Quimioterapia # 3: Hemograma en rangos normales 31/10/2022 Se administró vía IV 0.33 ml de sulfato de vincristina. Se evidencia una respuesta muy positiva en el paciente.



Ilustración 49 Quimioterapia 3 paciente Niña

Fuente: elaboración propia.

Quimioterapia # 4: Hemograma en rangos normales 7/11/2022 Se administró vía IV 0.33 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 50 Quimioterapia 4 paciente Niña

Fuente: elaboración propia.

Quimioterapia # 5: Hemograma en rangos normales 14/11/2022 Se administró vía IV 0.33 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 51 Quimioterapia 5 paciente Niña

Paciente niña termina quimioterapia con 5 sesiones y 2 aplicaciones de ivermectina.

Fecha: 18/10/2022

Nombre: Princesa.

Especie: Canino.

Raza: Pinscher.

Sexo: Hembra.

Edad: 3 años.

Peso: 5 Kg

Propietario: Gisela Ordoñez.



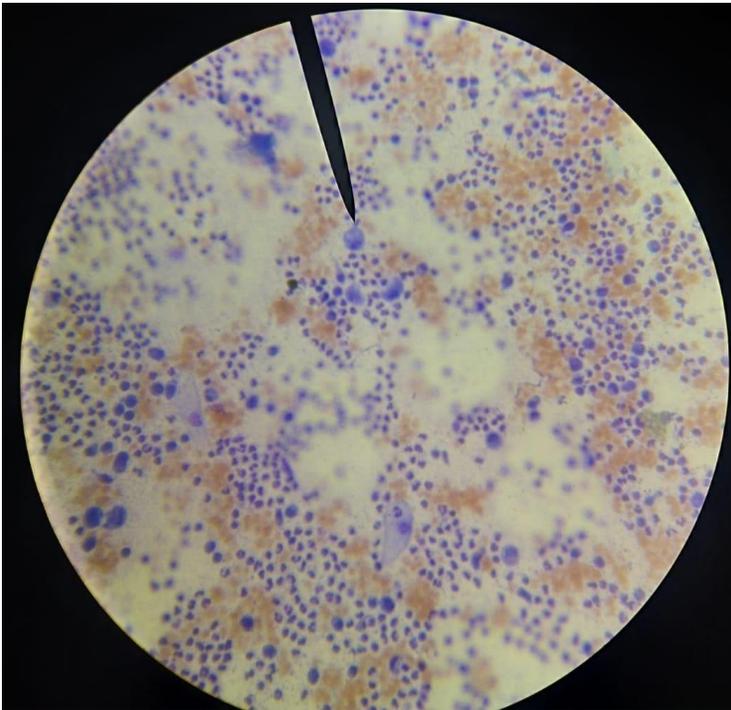
Ilustración 52 Paciente Princesa

Tabla 12 Examen clínico paciente Princesa

Examen clínico	
Actitud	Normal
Apetito	Normal
Hidratación	Normal
Estatus nutricional	3/5
Color de las mucosas	Rosadas
TLLC	< a 2 seg
T°	38.4
FC	90 L/min
FR	15 R/min
Secreción nasal	Ausente
Secreción Genital	Presente purulenta.
Localización	Vagina.
Miasis	Ausente
Dolor local	Ausente
Sangrado	Presente
Metástasis	No
Deformidades anatómicas	Presente
Tiempo de evolución del tumor	1 año y medio.

Tabla 13 Citología paciente Princesa

FECHA	18 DE OCTUBRE 2022
NOMBRE DEL PACIENTE	PRINCESA

PROPIETARIO	GISELA ORDOÑEZ
ESPECIE	CANINA
RAZA	PINSCHER
SEXO	HEMBRA
EDAD	3 AÑOS
ESTUDIO	CITOLOGIA VAGINAL
TIPO DE MUESTRA	EXTENDIDO PAAF E IMPRONTA
CITOLOGIA	
	
<p>Las muestras son aptas para lectura. Sobre un fondo seroso con eritrocitos, se observa una población dominada por células redondas con citoplasmas amplios y vacuolas marginales.</p>	
DIAGNOSTICO	Citología vaginal, compatible con tumor venéreo transmisible.
VISTO POR	MVZ, Ph.D Luis Gabriel Rivera Calderón, Patólogo.

26/10/2022 Aplicación de ivermectina al 1% Se aplicó vía SC 0.25 ml.

Quimioterapia # 1: Hemograma en rangos normales 27/10/2022 Se administró vía IV 0.14 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 53 Quimioterapia 1 paciente Princesa

Fuente: elaboración propia.

Quimioterapia # 2: Hemograma en rangos normales 3/11/2022 Se administró vía IV 0.14 ml de sulfato de vincristina, Se evidencia mejoría.



Ilustración 54 Quimioterapia 2 paciente Princesa

Fuente: elaboración propia.

11/11/2022 Aplicación de ivermectina al 1% Se aplicó vía SC 0.25 ml.

Quimioterapia # 3: Hemograma en rangos normales 10/11/2022 Se administró vía IV 0.14 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 55 Quimioterapia 3 paciente Princesa

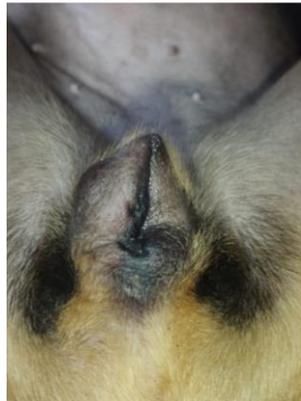
Fuente: elaboración propia.

Se logra observar una buena respuesta a la quimioterapia.

Quimioterapia # 4: Hemograma en rangos normales 17/11/2022 Se administró vía IV 0.14 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 56 Quimioterapia 4 paciente Princesa



Paciente princesa termina quimioterapia con 4 sesiones y 2 aplicaciones de ivermectina

Fecha: 1/11/2022

Nombre: Saby.

Especie: Canino.

Raza: Mestizo.

Sexo: Hembra.

Edad: 3 años.

Peso: 20 Kg

Propietario: Cyleni.



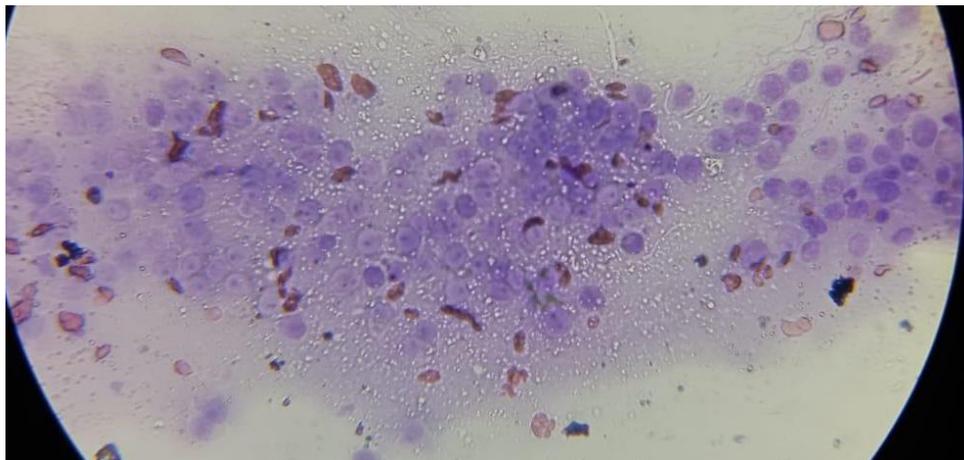
Ilustración 57
Paciente Saby

Tabla 14 Examen clínico paciente Saby

Examen clínico	
Actitud	Normal
Apetito	Normal
Hidratación	Normal
Estatus nutricional	3/5
Color de las mucosas	Rosadas
TLLC	< a 2 seg
T°	38.9
FC	90 L/min
FR	15 R/min
Secreción nasal	Ausente
Secreción Genital	Presente purulenta.
Localización	Vagina.
Miasis	Ausente
Dolor local	Ausente
Sangrado	Presente
Metástasis	No
Deformidades anatómicas	Presente
Tiempo de evolución del tumor	6 meses.

Tabla 15 Citología paciente Saby

FECHA	1 DE NOVIEMBRE 2022
NOMBRE DEL PACIENTE	SABY
PROPIETARIO	CILENY
ESPECIE	CANINA
RAZA	MESTIZO
SEXO	HEMBRA
EDAD	3 AÑOS
ESTUDIO	CITOLOGIA VAGINAL
TIPO DE MUESTRA	EXTENDIDO PAAF E IMPRONTA

CITOLOGIA

Las muestras son aptas para lectura. Sobre un fondo seroso, se aprecia una población celular mixta dominada por células redondas con citoplasmas amplios y vacuolas marginales pequeñas.

DIAGNOSTICO	Citología vaginal, compatible con tumor venéreo transmisible.
VISTO POR	MVZ, Ph.D Luis Gabriel Rivera Calderón, Patólogo.

2/11/2022 Aplicación de ivermectina al 1% Se aplicó vía SC 1 ml.

Quimioterapia # 1: Hemograma en rangos normales 3/11/2022 Se administró vía IV 0.37 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 58 Quimioterapia 1 paciente Saby



Fuente: elaboración propia.

Quimioterapia # 2: Hemograma en rangos normales 10/11/2022 Se administró vía IV 0.37 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 59 Quimioterapia 2 paciente Saby

Fuente: elaboración propia.

16/11/2022 Aplicación de ivermectina al 1% Se aplicó vía SC 1 ml.

Quimioterapia # 3: Hemograma en rangos normales 17/11/2022 Se administró vía IV 0.37 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 60 Quimioterapia 3 paciente Saby

Fuente: elaboración propia.

Quimioterapia # 4: Hemograma en rangos normales 24/11/2022 Se administró vía IV 0.37 ml de sulfato de vincristina.



Ilustración 61 Quimioterapia 4 paciente Saby

Fuente: elaboración propia.

Paciente Saby termina quimioterapia con 4 sesiones y 2 aplicaciones de ivermectina.

Estadística

En el estudio para analizar los datos obtenidos fue estadística descriptiva, mediante el uso de frecuencias que se expresaron de manera absoluta y relativa en tablas e histogramas.

Porcentaje de hembras y machos que ingresaron al estudio

Tabla 16 Porcentaje de hembras y machos que ingresaron al estudio

Genero	Porcentajes	
Machos	50%	100%
Hembras	50%	100%

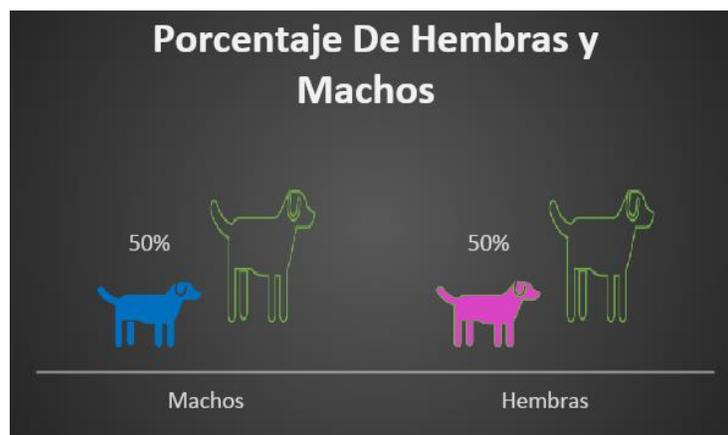


Ilustración 62 Porcentaje de hembras y machos que ingresaron al estudio (prueba porcentaje)

En el estudio realizado ingresaron 5 hembras y 5 machos los cuales fueron repartidos de forma aleatoria en ambos grupos.

Numero de quimioterapias realizadas de cada paciente que entro al estudio.*Tabla 17 Grafica de numero de quimioterapias realizadas por paciente.*

Pacientes caninos	Quimioterapia
Manchas	3
Simón	5
Julia	4
Zeus	4
Toby	3
Muffy	6
Ringo	9
Niña	5
Princesa	4
Saby	4



Ilustración 63 Numero de quimioterapias realizadas de cada paciente que entro al estudio. (Frecuencia absoluta)

El color amarillo hace referencia a los pacientes que se retiraron del estudio.

El paciente que necesito más sesiones de quimioterapia fue ringo del grupo 1 tratamiento solo con vincristina.

Porcentaje de pacientes que no terminaron el estudio.

Tabla 18 pacientes que se retiraron del estudio.

Estado del tratamiento	Cantidad de pacientes
Finalizó	8
No finalizó	2



Ilustración 64 pacientes que se retiraron del estudio. (prueba porcentaje)

Dos pacientes del grupo 1 tratamiento solo con vincristina no terminaron el estudio, desconocemos sus razones.

Promedio de sesiones de quimioterapia que necesito cada grupo para la resolución completa del TVT.

Tabla 19 Promedio quimioterapias que se realizaron por paciente. En ambos grupos.

Grupos	Pacientes Caninos	Número de quimioterapias
G1 Vincristina	Ringo	9
	Simón	5
	Muffy	6
Total		20
Promedio		7
G2 Vincristina más ivermectina	Zeus	4
	Niña	5
	Julia	4
	Princesa	4
	Saby	4
Total		21
Promedio		4



Ilustración 65 Promedio sesiones de quimioterapia en cada grupo de estudio. (Frecuencia relativa)

La estadística nos confirma que los pacientes del grupo 2 que fueron tratados con vincristina mas ivermectina tuvieron una mejor respuesta a la quimioterapia expresándola en el número de sus sesiones ya que estas se necesitaron un porcentaje de 4 sesiones de quimioterapia y en el grupo 1 se necesitaron un promedio de 7 sesiones de quimioterapia a los pacientes tratados solo con vincristina.

Discusión

En estudios se ha demostrado que el sulfato de vincristina es el medicamento a elección para el tratamiento de tumor venéreo transmisible canino por su respuesta en la resolución del tumor, sin embargo a lo largo del tiempo se ha logrado evidenciar como en algunos pacientes este tipo de tumor logra tener una resistencia a la quimioterapia prolongando así en el tiempo el número de sesiones de vincristina en el paciente a consecuencia de esto vemos efectos adversos en el organismo del animal como mielosupresión, neutropenia, alteraciones metabólicas graves y cambios gastrointestinales. Sin embargo, en el presente estudio no se observaron efectos secundarios significativos tanto con los pacientes de solo vincristina como con los pacientes de ivermectina.

La glicoproteína es una proteína transmembrana que también está presente en la barrera hematoencefalica y en las células intestinales que promueven la eliminación de fármacos del sistema nervioso central y tracto intestinal e inhibiendo su absorción (Linardi, 2006). Esta proteína tiene la función de transportar los fármacos fuera de las células, hasta llegar a niveles citoplasmáticos tan bajos que no son capaces de causar la muerte celular. Los estudios con marcaje de anticuerpos anti-P-glicoproteína han demostrado que los TVT que tienen morfología plasmocitoide tienen una inmunorreactividad más alta si se compara con el tipo linfocitoide, considerando esto, se puede concluir que los tumores plasmocitoides tienen mayor potencial para expresar la glicoproteína P y por lo tanto mayor resistencia a los fármacos (Floréz 2014). Por esta razón la importancia de evaluar la efectividad de la vincristina al asociarlo con la ivermectina para minimizar la expresión de la glicoproteína P en este tumor y se logre reducir el tiempo de tratamiento y así sus efectos secundarios.

Se han reportado en la literatura varias interacciones farmacológicas mediadas por la glicoproteína p que pueden ser de inducción o inhibición.

Los inhibidores de la glicoproteína p se han desarrollado y estudiado con el objetivo principal de mejorar la biodisponibilidad de varios fármacos, la captación del fármaco en el sitio objetivo y mejorar la eficacia de los agentes antineoplásicos mediante el bloqueo selectivo de la acción de la glicoproteína p (Assaraf, 1995; Jarry y Robert, 2003; Jewell, 2007; Ling y Shapiro, 1997).

Algunos ejemplos de interacción farmacología de inhibición son: Antibióticos como las cefalosporinas, la eritromicina, antimicrobianos como el itraconazol y la ivermectina entre otros, debido a que la glicoproteína p puede tener muchas interacciones con diferentes fármacos, en el tratamiento establecido en ambos grupos no se suministró ningún otro tipo de fármaco que pudiera tener alguna interacción con esta glicoproteína.

Se logra observar en los resultados del estudio la asociación positiva de la ivermectina al tratamiento, se evidencio que se disminuye en el grupo 2 las sesiones de quimioterapia en los pacientes que fueron tratados con la ivermectina mas vincristina.

Conclusión

Con el presente estudio se muestra un provecho en la asociación de vincristina con ivermectina, pues se logró la resolución del TVTC en menos sesiones de quimioterapia manejando este protocolo, sin embargo, se requieren más estudios para seguir evaluando la efectividad de la ivermectina en este tratamiento.

Recomendaciones

- Recomendar a los tutores la importancia del procedimiento de esterilización y castración de sus animales de compañía ya que esto aminoraría la diseminación del TVTC.
- Educar a los tutores sobre la tenencia responsable de mascotas y específicamente en garantizar la protección y el bienestar de estos, ya que pueden desconocer los riesgos que representa su tenencia inadecuada para la salud pública como transmisores de enfermedades.
- Se necesita más estudios con una población más amplia para determinar más afondo la efectividad de la ivermectina en esta asociación.

Referencias

- Loyola Angel, J. E. (2014) *Tumor venéreo trasmisible en caninos, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento* [Tesis de grado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos]. <https://hdl.handle.net/20.500.12672/13677>
- Ortiz Nuñez, W. F., Duque Díaz, L., Sandoval Aviles, C. A. ., Castillo Cedeño, C. E., Bejarano Castillo, O. E. (2017). Efecto de Vincristina como método eficaz en tumor venéreo transmisible. *Revista electrónica de Veterinaria - ISSN 1695-7504*.
<http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n101017/101720.pdf>
- Ferreira Bulhosa, L. (2018) *Avaliação da associação vincristina-ivermectina no tratamento do tumor venéreo transmissível canino* [Tesis de trabajo de grado, Universidade Federal Da Bahia Escola De Medicina Veterinária Zootecnia de Brasil].
<https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/31787/1/B933a.pdf>
- León Torres, W. Jimenez Quintero, L. (2019) Tumor venéreo transmisible (TVT) en canino hembra. Bogota, Colombia, Universidad de ciencias aplicadas.
- Lanisse, C. E, Guillermo, V. Lifschitz, A. (2005) Implicancias fisio-farmacologicas de la glicoproteína – P en animales domesticos. *Revista analecta veterinaria, Vol 25, No 2*.
www.fcv.unlp.edu.arl...

Ruiz Gomez, M. J, Souviron Rodriguez, A. Martinez Murillo, M. (2002) La glicoproteína – p una bomba de membrana que representa una barrera a la quimioterapia de los pacientes con cáncer. *Revista An.med interna (Madrid) Vo.19 No.9*

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992002000900011

Bibliografia

(s.f.). Obtenido de https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5156/1/PPG_15797.pdf

(s.f.). Obtenido de

<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/52504/000828012.pdf?sequence=1>

(s.f.). Obtenido de <file:///C:/Users/Admin/Downloads/3280-Texto%20do%20artigo-2765-1-10-20130826.pdf>

(s.f.). Obtenido de

<https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=3852301&pid=11181>

(s.f.). Obtenido de

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0093691X06000422?via%3Dihub>

(s.f.). Obtenido de <file:///C:/Users/Admin/Downloads/TheVeterinaryJournal2009p.pdf>

(s.f.). Obtenido de

http://www.faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/vaEmPehfBJ4oEtP_2013-5-29-12-35-20.pdf

(s.f.). Obtenido de

file:///C:/Users/Admin/Downloads/Comparative_plasma_dispositions_of_iverm.pdf

(s.f.). Obtenido de <https://www.scielo.br/j/qn/a/nqKbYBzYZJV3jfd3hwTxfrJ/?lang=pt>

(s.f.). Obtenido de <https://www.scielo.br/j/cr/a/yp997Cm6C4BHtcws6hvVbnh/?lang=en>

(s.f.). Obtenido de <https://doity.com.br/anais/iiconpav/trabalho/242117>

