

**Universidad Católica de Santa María**  
**Facultad de Ciencias e Ingenierías Biológicas y Químicas**  
**Segunda Especialidad en Clínica Quirúrgica de Pequeños Animales**



**DETERMINACIÓN DE LAS COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS PARA EL  
TRATAMIENTO DE NEOPLASIA MAMARIA EN CANINOS (*Canis familiaris*), AREQUIPA  
2023**

Trabajo Académico presentado por la MV.

**Casas Casas, Fanny Edita**

Para optar el título de Segunda Especialidad  
en Clínica Quirúrgica de Pequeños Animales

Asesor

**Mg MVZ Sánchez Zegarra, Jorge Augusto**

**Arequipa - Perú**

**2024**

UCSM-ERP

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA**

**SEGUNDA ESPECIALIDAD EN CLINICA QUIRURGICA DE PEQUEÑOS ANIMALES**

**SEGUNDA ESPECIALIDAD CON TRABAJO ACADÉMICO**

**DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR**

Arequipa, 07 de Octubre del 2023

**Dictamen: 009495-C-EPMVZ-2023**

Visto el borrador del expediente 009495, presentado por:

**2019973502 - CASAS CASAS FANNY EDITA**

Titulado:

**DETERMINACIÓN DE LAS COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS PARA EL TRATAMIENTO DE  
NEOPLASIA MAMARIA EN CANINOS (CANIS FAMILIARIS), AREQUIPA 2023**

Nuestro dictamen es:

**APROBADO**

**29470814 - ZEGARRA PAREDES JORGE LUIS  
DICTAMINADOR**



**29327492 - VALDEZ NUÑEZ VERONICA ROCIO  
DICTAMINADOR**



**40688434 - AGUILAR BRAVO HERBERT MISHAELF  
DICTAMINADOR**



# DETERMINACIÓN DE LAS COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS PARA EL TRATAMIENTO DE NEOPLASIA MAMARIA EN CANINOS (Canis familiaris), AREQUIPA 2023

## INFORME DE ORIGINALIDAD

8%

INDICE DE SIMILITUD

7%

FUENTES DE INTERNET

1%

PUBLICACIONES

6%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad de León Trabajo del estudiante	2%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	2%
3	www.affinity-petcare.com Fuente de Internet	1%
4	Submitted to Universidad Alfonso X el Sabio Trabajo del estudiante	1%
5	Submitted to Universidad Católica de Santa María Trabajo del estudiante	1%

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Apagado

## DEDICATORIA

A Dios por darme la fuerza necesaria para no desistir de lograr este objetivo  
A la memoria de mi madre

Mi super heroína, quien me enseñó a cumplir mis metas a pesar de todas las adversidades que se presenten.

A mi esposo, por estar a mi lado y brindarme siempre su apoyo

A mis hijas Lucia y Flavia, por ser mi inspiración se salir adelante cada día



## AGRADECIMIENTO

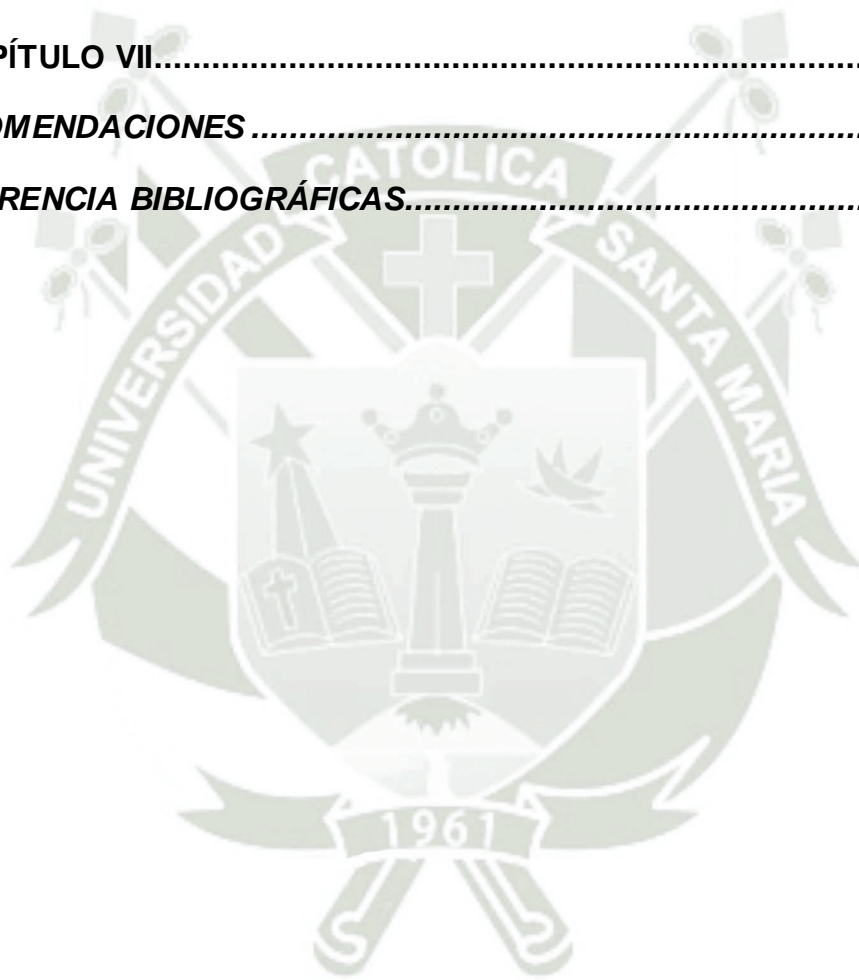
A mi familia en general, porque me han brindado su apoyo incondicional



## INDICE

<b>DEDICATORIA.....</b>	<b>iii</b>
<b>AGRADECIMIENTO.....</b>	<b>iv</b>
<b>INDICE.....</b>	<b>v</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>viii</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>ix</b>
<b>CAPÍTULO I.....</b>	<b>1</b>
<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>2</b>
1. GENERALIDADES.....	2
2. DIAGNÓSTICO.....	8
3. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN.....	10
4. HALLAZGOS DE LABORATORIO.....	10
5. HISTOPATOLOGÍA.....	11
6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	14
7. TRATAMIENTO MÉDICO.....	15
8. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	16
9. MÁRGENES DE RESECCIÓN.....	17
10. DEFINICIONES.....	18
11. TRATAMIENTO PREOPERATORIO.....	20
12. TÉCNICA QUIRÚRGICA.....	24
13. CUIDADOS Y EVALUACIÓN POSTOPERATORIOS.....	26
14. COMPLICACIONES.....	26
15. PRONÓSTICO.....	29
<b>CAPÍTULO II.....</b>	<b>42</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>43</b>
<b>CAPÍTULO III.....</b>	<b>44</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>45</b>

<b>CAPÍTULO IV.....</b>	<b>46</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>47</b>
<b>CAPÍTULO V .....</b>	<b>48</b>
<b>ANÁLISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>49</b>
<b>CAPÍTULO VI .....</b>	<b>65</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>66</b>
<b>CAPÍTULO VII.....</b>	<b>67</b>
<b>RECOMENDACIONES .....</b>	<b>68</b>
<b>REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>69</b>



## RESUMEN

Las neoplasias en pequeños animales ocupan un papel importante en la casuística de las clínicas veterinarias, los tumores de las glándulas mamarias en perras, se consideran como una de las neoplasias más importantes en caninos, algunos autores indican que es la segunda neoplasia más frecuente en caninos, representando un 25 a 70% de ocurrencia frente a otros tumores. La cirugía es el tratamiento de elección, el tipo de técnica varía en función a la presentación y tipo de tumor, se dispone de cuatro técnicas quirúrgicas principales: la lumpectomía, la mastectomía simple, la mastectomía regional y la mastectomía en cadena, siendo esta última la técnica quirúrgica más compleja, debido a la amplia incisión que requiere. El objetivo principal del presente trabajo de investigación fue determinar las complicaciones en mastectomía en Caninos. Para el desarrollo del presente trabajo de investigación, se consultó bibliografía especializada, páginas especializadas como Pudmed, Google Scholar, Web of science, Scopus, Springer y Documentavet. En cuanto a las conclusiones, las complicaciones en mastectomía de caninos están relacionadas con el tipo de tumor, con factores relacionados con el tipo de procedimiento. Las principales complicaciones encontradas en el presente trabajo van en función al tipo de neoplasia, la presencia de metástasis, presencia de linfadenitis, y en las complicaciones relacionadas con el procedimiento quirúrgico, se debe considera al tipo de técnica quirúrgica, la presencia de signos de inflamación como dolor, seroma, absceso, dehiscencia; una complicación presente es la infección, la cual se puede asociar a hemorragia, necrosis de tejido por isquemia, autotraumatismo, etc. La condición corporal de obesidad, es una condición que puede provocar complicaciones postquirúrgicas al tratar las neoplasias mamarias.

**PALABRAS CLAVES:** Neoplasia mamaria, dolor, seroma, mastectomía, infección.

## ABSTRACT

Neoplasms in small animals occupy an important role in the casuistry of veterinary clinics, tumors of the mammary glands in bitches are considered one of the most important neoplasms in canines, some authors indicate that it is the second most frequent neoplasm in canines. representing a 25 to 70% occurrence compared to other tumors. Surgery is the treatment of choice, the type of technique varies depending on the presentation and type of tumor, there are four main surgical techniques: lumpectomy, simple mastectomy, regional mastectomy and chain mastectomy, the latter being the most complex surgical technique, due to the wide incision it requires. The main objective of this research work was to determine the complications in mastectomy in Canines. For the development of this research work, specialized bibliography, specialized pages such as Pudmed, Google Scholar, Web of science, Scopus, Springer and Documentavet were consulted. Regarding the conclusions, the complications in canine mastectomy are related to the type of tumor, with factors related to the type of procedure. The main complications found in the present work depend on the type of neoplasia, the presence of metastasis, presence of lymphadenitis, and in complications related to the surgical procedure, the type of surgical technique, the presence of signs of inflammation must be considered. such as pain, seroma, abscess, dehiscence; A present complication is infection, which can be associated with hemorrhage, tissue necrosis due to ischemia, self-trauma, etc. The body condition of obesity is a condition that can cause post-surgical complications when treating breast neoplasms.

**KEY WORDS:** Mammary neoplasia, pain, seroma, mastectomy, infection.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente a nivel mundial, las neoplasias en pequeños animales ocupan un papel importante en la casuística de las clínicas veterinarias (1). Específicamente hablando de los tumores de las glándulas mamarias en perras, estos son considerados como una de las neoplasias más importantes en caninos, debido a la alta casuística. Es considerada por varios autores como la segunda neoplasia más frecuente en caninos, representa un 25 a 70% de ocurrencia frente a otros tumores. La incidencia de esta neoplasia comparada con otras especies domésticas es más alta y comparada con el cáncer de mama humano, es tres veces más elevada, razones por las que merece una atención especial en cuanto a su estudio en forma especializada (2, 3, 4, 5, 6).

El desarrollo de estas neoplasias está ligada a la edad avanzada y a la secreción de algunas hormonas, tienen un amplio espectro de variantes, algunos pueden ser benignos y otros malignos, estos últimos acompañados de metástasis y pronóstico malo. En cuanto al tratamiento, la cirugía es el tratamiento de elección, el tipo de técnica varía en función a la presentación y tipo de tumor, las principales técnicas quirúrgicas son la lumpectomía, mastectomía simple, mastectomía regional o mastectomía en cadena. La técnica quirúrgica más compleja y amplia es la mastectomía de cadena bilateral, la misma que implica la extirpación de ambas cadenas de glándulas mamarias, realizada por lo general en dos tiempos (2).

El riesgo de complicaciones es alto, se relaciona principalmente al acto quirúrgico, al tiempo de anestesia, a infecciones de tejidos asociados y a la presencia de abscesos. De estas características surge la necesidad de tipificar las complicaciones para evaluar alternativas de tratamiento y emitir pronósticos que puedan permitir la toma de decisiones por parte de los médicos veterinarios tratantes y de los tutores. El presente trabajo de investigación tiene como objetivo principal determinar las complicaciones en mastectomía como tratamiento para la neoplasia de glándula mamaria en caninos.



## MARCO TEÓRICO

### 1. GENERALIDADES

Los tumores de las glándulas mamarias son el tumor más común de las hembras que comprende del 50 % al 70 % de los tumores en esta población. El desarrollo de los tumores de las glándulas mamarias en perros depende de las hormonas y la incidencia aumenta con la edad. Los tumores de las glándulas mamarias en los perros representan un amplio espectro de variantes. En general, las metástasis están asociadas con un resultado fatal, mientras que las consecuencias de los nuevos tumores posteriores de la glándula mamaria son más variables, dependiendo de la malignidad y de si se persiguen los tratamientos. La metástasis secundaria (es decir, la metástasis de tumores posteriores de la glándula mamaria) que resulta en la muerte puede ocurrir, pero es relativamente rara en los perros que son monitoreados y tratados si se producen tales tumores nuevos (2).

Los tumores mamarios son uno de los tipos tumorales más frecuentes en la práctica clínica y el tumor más frecuente en las perras. Una encuesta sobre perros asegurados realizada en el Reino Unido describió una incidencia estandarizada de 205 casos por cada 100,000 perros, mientras que una encuesta realizada en Suecia (donde es menos frecuente practicar la ovariectomía que en el Reino Unido) se observó una incidencia mucho más elevada, que llegó a ser de 111 casos por cada 10,000 perros. Este estudio sueco es interesante porque ahora se acepta que el entorno hormonal de las perras tiene un papel importante en el desarrollo de los tumores mamarios y se sabe que la progesterona induce el desarrollo de tumores en los perros (a través de varios mecanismos, incluida la regulación al alza de las concentraciones de hormona del crecimiento en el tejido glandular mamario). Los tumores mamarios en perros macho son raros (y suelen ser benignos cuando se producen) y se describe una reducción importante de la aparición de tumores mamarios en hembras castradas en comparación con hembras no castradas. Un estudio

realizado a finales de la década de 1960 demostró que, comparadas con las hembras no castradas, el riesgo de que una hembra desarrollara una neoplasia mamaria maligna cuando se castraba antes del primer celo era del 0.05%. La castración antes del segundo celo se asociaba a un riesgo del 8% y el riesgo aumentaba hasta el 26% cuando la castración se realizaba tras el segundo celo. La castración de la perra en etapas posteriores de la vida no parece modificar la incidencia de tumores malignos mamarios, aunque sí reduce el riesgo de desarrollo de tumores benignos. La incidencia de los tumores mamarios también aumenta con la edad; la edad media de desarrollo de un tumor mamario es de 10 años y es una enfermedad rara en perros menores de 4 años. La castración de las hembras antes del primer o segundo celo aporta una clara protección para el desarrollo futuro de una neoplasia mamaria en etapas posteriores de la vida, aunque es evidente que existen otros factores que hay que tener en cuenta a la hora de plantearse la castración de un perro y los posibles beneficios en relación con el cáncer de mama no se pueden usar de forma aislada en este sentido (7).

Los tumores de mama son infrecuentes en perros machos, pero es el tipo de tumor más frecuente en las perras. Son menos frecuentes en gatos, pero representan cerca de un tercio de todos los tumores felinos. Aproximadamente el 35%-50% de los tumores mamarios caninos y el 90% de los tumores mamarios felinos son malignos. Los tipos de tumores mamarios caninos son:

- Tumores mixtos benignos
- Carcinomas
  - Carcinomas sólidos
  - Adenocarcinomas tubulares
  - Adenocarcinomas papilares
  - Carcinomas anaplásicos
- Hiperplasia
- Adenomas
- Tumores mixtos malignos
- Sarcomas
- Mieloepiteliomas (8)

Se ha demostrado que otros factores influyen en el desarrollo de neoplasias mamarias, como la obesidad durante el primer año de vida y de forma algo sorprendente, la ingesta de alimentos caseros en contraposición con los alimentos comerciales. Estos dos factores aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad (7).

Los tumores malignos se diseminan vía linfática y sanguínea hacia ganglios linfáticos regionales y pulmones. Otras áreas de metastatización menos frecuentes son glándulas adrenales, riñones, corazón, hígado, hueso, cerebro y piel (8).

La etiología de la neoplasia de las glándulas mamarias es desconocida; sin embargo muchos son hormonodependientes y la mayoría pueden prevenirse si se realiza la OVH antes del año de edad. El riesgo de tumores mamarios en perras esterilizadas antes del primer estro es del 0,05 %. El riesgo aumenta hasta el 8% después del primer ciclo estral y el 26 % después del segundo estro. Las gatas ovariectomizadas antes de los 6 meses de edad tienen un riesgo del 9% y aquellas ovariectomizadas entre los 6 y 12 meses de edad un 14 % de probabilidades de desarrollar carcinomas mamarios, comparadas con las gatas enteras. En el caso de los tumores mamarios caninos se encuentran receptores de estrógenos y/o progesterona en el 50 % de los malignos y en el 70 % de los benignos. Los perros afectados de tumores que contienen receptores de estrógenos o progesterona viven más tiempo que aquellos que no los tienen. En algunos tumores felinos se encuentran receptores de progesterona. La administración de progesterona puede estar asociada al desarrollo de tumores mamarios malignos en gatos y tumores mamarios benignos en perros. Los perros con tumores mamarios benignos tienen un riesgo mayor del triple de desarrollar tumores mamarios malignos (8).

En perros los tumores benignos se clasifican normalmente como tumores mixtos benignos (fibroadenomas), adenomas o tumores mesenquimatosos benignos. La mayoría de los tumores mamarios malignos en perros son adenocarcinomas; sin embargo también se producen sarcomas (menos del 5%) y carcinosarcomas (tumores mixtos malignos). Los sarcomas metastatizan con más frecuencia que

los carcinomas. Algunos tumores mamarios “malignos” no recurren ni se diseminan tras la cirugía. Los carcinomas papilares o tubulares tienen un mejor pronóstico que los carcinomas sólidos o anaplásicos. Los carcinomas inflamatorios son carcinomas poco diferenciados con extensos infiltrados de células mononucleadas y polimorfonucleadas. Puede ser difícil diferenciar una mastitis de un adenocarcinoma inflamatorio en un examen físico o en una citología. Estos tumores crecen rápidamente, invadiendo el sistema linfático cutáneo y ocasionando edema, inflamación y dolor. Los perros suelen estar anoréxicos y débiles y sufren una pérdida de peso. Los tumores están mal demarcados, son duros, con frecuencia ulcerados y pueden afectar a las dos cadenas mamarias. Algunas áreas afectadas aparecen rápidamente. Puede producirse un gran linfedema en las extremidades debido a oclusión linfática o infiltración. Son frecuentes la coagulación vascular diseminada y las metástasis torácicas con los carcinomas inflamatorios; el pronóstico de este tumor es malo (8).

Aproximadamente la mitad de todas las masas mamarias caninas son malignas y un 50% de las mismas habrán metastatizado ya en el momento de su diagnóstico. Los tumores que más se diagnostican son epiteliales (es decir, carcinomas). A nivel histológico estos tumores se clasifican en distintos subtipos y existe un sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud que agrupa los tumores en función de su morfología descriptiva. Los carcinomas se dividen en carcinomas no infiltrativos, carcinomas complejos y carcinomas simples (de los que existen tres tipos: carcinoma tubulopapilar, carcinoma sólido y carcinoma anaplásico) y cada uno de ellos muestra un potencial maligno creciente. El único fallo de este sistema de clasificación es que no describe el carcinoma ductal, que es un término empleado con frecuencia por muchos anatomopatólogos. Existe una clasificación distinta para los llamados “carcinomas inflamatorios”, tumores poco diferenciados, que crecen con rapidez y aparecen con inflamación y edema evidentes en la piel. Los carcinomas inflamatorios tienen una alta capacidad de producir metástasis y se asocian a mal pronóstico (7).

Los tumores mamarios suelen afectar a perros viejos, como se comentó antes. Pueden ser solitarios o múltiples, y dos tercios de los tumores afectan a las dos glándulas mamarias más caudales (es decir, glándulas 4 y 5), aunque los tumores de estas glándulas se comportan igual que los que afectan a las glándulas 1, 2 o 3. Se cree que esta tendencia de los tumores mamarios a desarrollarse en las glándulas 4 y 5 puede deberse sencillamente a que estas dos glándulas tienen un mayor volumen de tejido mamario. Los tumores se pueden asociar al pezón, aunque en general afectan más al tejido mamario. Los tumores benignos suelen ser pequeños y parecen bien delimitados, aunque todas las masas mamarias deben ser consideradas sospechosas de malignidad y estudiarse con la mayor rapidez posible. Cuando se palpa una masa se puede establecer el diagnóstico inicial de tumor mamario por medio de una punción-aspiración con aguja fina, y un reciente estudio brasileño indica que la citología obtiene un diagnóstico exacto hasta en el 92% de los casos. Sin embargo, la citología no permite hacer una clasificación exacta del tipo de tumor, por lo que es necesario el estudio histopatológico del mismo, y la cirugía es el tratamiento de elección de las neoplasias mamarias caninas. Por tanto, es razonable no realizar una punción-aspiración durante la valoración diagnóstica, dado que conocer el tipo de tumor no modifica el abordaje clínico, que será en todos los casos la extirpación quirúrgica de la masa. Sin embargo, antes de practicar la intervención quirúrgica se debe realizar un estadiaje clínico para valorar la extensión de la enfermedad y el uso del sistema TNM es un marco lógico para realizar las pruebas de estadiaje, así como para obtener importante información pronóstica. La clasificación TNM de los tumores mamarios deriva de la que publicó en 1980 la Organización Mundial de la Salud y recoge las divisiones que se muestran en la siguiente tabla (7):

<b>Clasificación TNM para los tumores mamarios</b>	
T1	Tumor de hasta 3cm de diámetro
T2	Tumor de entre 3 y 5 cm de diámetro
T3	Tumor mayor de 5 cm de diámetro

B0	Ausencia de metástasis ganglionares en citología o biopsia
N1	Metástasis ganglionares identificadas mediante citología o biopsia
M0	Ausencia de metástasis distancia
M1	Metástasis a distancia

(Fuente: 7)

A partir de la misma se pueden establecer cinco estadios distintos de la enfermedad (7).

**Cinco estadios distintos de la enfermedad, identificados a partir de la clasificación TNM de los tumores mamarios**

Estadio I	T1N0M0
Estadio II	T2N0M0
Estadio III	T3N0M0
Estadio IV	Cualquier TN1M0
Estadio V	Cualquier TN1M1

(Fuente: 7)

Por tanto, para determinar el estadio clínico, todos los perros con masas mamarias deberían ser sometidos a una exploración clínica detallada y exhaustiva, durante la cual se debe palpar todo el tejido mamario y los ganglios de drenaje si se puede. También es importante examinar al animal en busca de alguna evidencia de compromiso respiratorio que podría indicar metástasis pulmonares o edema de los miembros traseros, lo que puede indicar un aumento de tamaño de los linfáticos por la diseminación tumoral. Aunque todas las glándulas tienen comunicación linfática, lo que dificulta el drenaje, en general las glándulas 1 y 2 drenan en sentido craneal a los ganglios axilares, mientras que las glándulas 4 y 5 lo hacen en sentido caudal al ganglio inguinal superficial. La glándula 3 puede drenar en sentido craneal o caudal. Los ganglios linfáticos axilares se suelen palpar con facilidad cuando están aumentados de tamaño,

pero en los perros con sobrepeso los ganglios inguinales superficiales pueden no ser tan evidentes, por lo que en ocasiones la ecografía es necesaria para valorar esta estructura y también para facilitar la punción-aspiración con aguja fina. Es necesario hacer una ecografía abdominal para valorar los ganglios inguinales y sublumbar, y, además, los ganglios mesentéricos, el hígado y el bazo para descartar metástasis. Se recomienda también realizar radiografías torácicas en inspiración forzada de buena calidad (como mínimo laterales derecha e izquierda) antes de practicar la extirpación quirúrgica de cualquier masa para asegurarse de que no existen metástasis pulmonares macroscópicas (7).

## 2. DIAGNÓSTICO

### 2.1. Factores predisponentes.

Los tumores mamarios son frecuentes en perras y gatas. La mayor frecuencia de tumores mamarios se encuentra en caniches, Boston Terriers, Fox Terrier, Airedale Terriers, Tékels, Montañas del Pirineo, Samoyedos, Keeshounds y razas deportivas (Pointers, Retrievers, Setters y Spaniels). La mayoría de los tumores mamarios afectan a animales de mediana edad o mayores; son raros en animales jóvenes. La incidencia de tumores mamarios aumenta mucho después de los 6 años de edad. Los perros desarrollan tumores mamarios a una media de edad de 10 a 11 años (8).

Los tumores mamarios epiteliales se diagnosticaron a edades más tempranas en perras enteras. Samoyed, Schnauzer, Poodle, German Pinscher y Cocker Spaniel fueron las razas con las tasas de probabilidades más altas (OR) en comparación con la referencia (intercosechos), mientras que Miniature Pinscher, American Staffordshire Terrier, English Pointer, así como algunas razas locales como el Canary Warren Hound y el Majorero tenían las OR más bajas (9).

Un Cocker Spaniel macho intacto de 13 años se presentó al Hospital de Enseñanza Veterinaria de la Universidad Nacional de Kangwon, República de Corea, con una masa abdominal caudal derecha aguda. El examen físico reveló una masa ruptura de 14 × 14 cm en el abdomen caudal derecho, así como una masa de 1,5 × 1,5 cm en la primera glándula mamaria derecha. Las concentraciones de estrógeno y progesterona en el suero estaban dentro de los niveles normales. La mastectomía total se realizó en las glándulas mamarias del lado derecho. Después de la cirugía, el sitio se recuperó completamente; sin embargo, se encontró una masa que había crecido a 2 × 2 cm en la quinta glándula mamaria izquierda y también se encontró un tumor testicular durante el período de 4 meses. Se realizó una mastectomía en la glándula mamaria caudal izquierda y también se realizó la castración. Después de la cirugía final, el perro se recuperó por completo. El examen histopatológico de las tres masas reveló un adenocarcinoma mamario de alto grado en la glándula mamaria y el testículo fue diagnosticado como adenoma de células de Leydig. El análisis inmunohistoquímico reveló que los receptores de estrógeno y progesterona se expresó en células limitadas en tumores mamarios y testiculares. Los resultados de este estudio sugieren que los tumores mamarios y los tumores de testículos pueden ocurrir en perros machos sin relación con la hormona sexual femenina (10).

## 2.2. Anamnesis.

Muchos tumores mamarios se descubren durante los exámenes físicos rutinarios. Los animales pueden acudir a la clínica por la aparición de un bulto o flujo mamario anómalo. Suele ser frecuente un retraso de varios meses antes de que un veterinario evalúe al animal. En ocasiones los animales con la patología avanzada son traídos a la clínica debido a disnea o cojera secundaria a metástasis pulmonar u ósea, respectivamente (8).

### 2.3. Hallazgos en la exploración física

Las masas mamarias pueden ser de diferentes tamaños (desde 2 a 3 mm hasta 8 cm). La zona más frecuente de presentación de los tumores mamarios caninos es en las glándulas mamarias caudales. Pueden encontrarse múltiples masas en una o las dos cadenas mamarias. La mayoría de las masas son móviles, pero en ocasiones se fijan al músculo o fascia subyacente. Las masas pueden ser sésiles o pedunculadas, sólidas o quísticas, ulceradas o cubiertas por piel y pelo. Debe sospecharse de carcinoma inflamatorio o mastitis si las glándulas presentan una inflamación difusa con poca demarcación entre el tejido normal y anómalo. Los carcinomas inflamatorios suelen estar ulcerados. Puede palparse un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos axilares o inguinales, así como de los ganglios sublumbar mediante palpación rectal. La cojera o el edema en las extremidades pueden sugerir metástasis. Es frecuente la debilidad, la anorexia, la pérdida de peso y/o el dolor de la región mamaria en caso de carcinoma inflamatorio (8).

### 3. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Deben realizarse radiografías torácicas (tres proyecciones) para evaluar metástasis pulmonares. Las metástasis torácicas se producen en el 25% a 50% de los perros con tumores mamarios malignos en el momento del diagnóstico. Puede haber derrame pleural en gatos con patología pulmonar metastásica. Las radiografías abdominales permiten evaluar el tamaño de los ganglios linfáticos ilíacos en tumores caudales. La ecografía abdominal puede detectar metástasis abdominales. La TC y la RM pueden facilitar la evaluación de tumores invasivos y metástasis (8).

### 4. HALLAZGOS DE LABORATORIO

La analítica básica (hemograma completo, perfil bioquímico, urianálisis) suele ser inespecífica en caso de tumores mamarios, pero es importante para identificar problemas geriátricos concurrentes o síndromes paraneoplásicos. La

citología por aspiración o exfoliación ayuda a distinguir masas inflamatorias, benignas y malignas. La detección de células neoplásicas en aspirados de ganglios linfáticos ayuda a determinar el estadio del proceso. Debe evaluarse la citología del líquido pleural. Los escáneres óseos ayudan a confirmar la metástasis ósea. El diagnóstico definitivo depende de la anatomía patológica del tejido biopsiado o escindido. Cada masa debe ser evaluada histológicamente, porque pueden producirse simultáneamente diferentes tipos de tumores en el mismo individuo. El análisis inmunohistoquímico de las muestras histológicas puede aportar información útil para el diagnóstico (8).

La identificación de biomarcadores que distinguen a los enfermos de los individuos sanos es de gran interés en los campos humano y veterinario. En esta área de investigación, un enfoque metabolómico y sus análisis estadísticos relacionados pueden ser útiles para la determinación de biomarcadores y permitir la discriminación no invasiva de voluntarios sanos de pacientes con cáncer de mama. En este estudio, nos centramos en la neoplasia canina más común, el tumor de la glándula mamaria, y aquí, describimos un método simple que utiliza cromatografía líquida de ultra alto rendimiento para determinar los niveles de tirosina y sus metabolitos (epinefrina, 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina, ácido 3,4-dihidroxifenilacético y ácido. Nuestros resultados indicaron un aumento significativo de las concentraciones de tres metabolitos triptófano, ácido 5-hidroxiindolacético ( $p < 0,001$ ), serotonina, sulfato de inxilo ( $p < 0,01$ ) y ácido quinúrico ( $p < 0,05$ ), y 2 metabolitos de tirosina, 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina ( $p < 0,001$ ) Los resultados indican que algunos metabolitos de tirosina y triptófano urinarios pueden ser útiles como marcadores de diagnóstico no invasivos, así como para desarrollar una estrategia terapéutica para los tumores de las glándulas mamarias caninas (11).

## 5. HISTOPATOLOGÍA

La histopatología sigue siendo la piedra angular para diagnosticar tumores mamarios caninos (CMT). Recientemente, los patólogos han utilizado 2 sistemas de clasificación (la clasificación de la Organización Mundial de la Salud [OMS] de 1999 y la propuesta de 2011) y 2 métodos de clasificación basados en el

grado humano de Nottingham. A pesar de la evidencia de que el subtipo y el grado histológico son factores pronósticos, no hay un estudio comparativo exhaustivo de estos sistemas de clasificación y clasificación en la misma serie de CMT. En este estudio, las 2 clasificaciones y los 2 métodos de clasificación se aplicaron simultáneamente a una cohorte de 134 perras con CMT. En 85 animales con tumores malignos, se realizaron análisis de supervivencia univariable y multivariable. Usando los 2 sistemas, la proporción de tumores benignos (161/305, 53%) y malignos (144/305, 47%) era similar y no existían diferencias significativas en la categorización de tumores benignos. Sin embargo, la clasificación de 2011 subdividió los tumores malignos en más categorías, a saber, los clasificados como carcinomas complejos, sólidos y tubulopapilares por el sistema de la OMS. El subtipo histológico según ambos sistemas se asoció significativamente con la supervivencia. Los carcinomas que surgen en tumores benignos, carcinomas complejos y carcinomas mixtos se asociaron con un mejor pronóstico. Por el contrario, los carcinosarcomas y los comedocarcinomas tenían un alto riesgo de muerte relacionada con el tumor. Existían pequeñas diferencias entre los 2 métodos de clasificación, y la calificación estaba relacionada con la supervivencia solo en el análisis univariable. En esta cohorte, la edad, la integridad de los márgenes quirúrgicos y 2 fórmulas de índice adaptadas de los estudios de cáncer de mama humano (incluido el tamaño del tumor, el grado y la invasión de los nodos vascular/linfáticos) fueron factores pronósticos independientes (12).

Se presentaron muestras ( $n = 895$ ) de 797 perros, de los cuales 673 tenían neoplasias mamarias, mientras que 124 tenían lesiones no neoplásicas. Se encontraron neoplasias compuestas por un solo nódulo en perros 591/673 (87,8%), mientras que 82/673 (12,2 %) perros tenían nódulos múltiples. De las 771 neoplasias totales, 432 (56,0%) eran histológicamente malignas, mientras que 339 (44,0%) eran benignas. Entre las neoplasias malignas, los subtipos histológicos más comunes fueron el carcinoma simple (160/771; 20,8%), el carcinoma complejo (54/771; 7%) y el carcinoma ductal (32/771; 4,2%), mientras que el tumor mamario mixto benigno (128/771, 16,6%) y el adenoma complejo (105/771; 13,6%) fueron las. No hubo evidencia de una diferencia en la edad ( $p = 0,09$ ) o el estado reproductivo ( $p = 0,79$ ) del perro o del tamaño de la masa ( $p$

= 0,21) entre las lesiones neoplásicas y no neoplásicas. Sin embargo, las lesiones neoplásicas de las glándulas mamarias fueron más frecuentes en perros de raza pura (612/671; 91,2%) que en perros cruzados (61/126; 48,4%;  $p < 0,001$ ). No hubo evidencia de una diferencia en la edad ( $p = 0,15$ ) estado reproductivo ( $p = 0,36$ ) o en la raza ( $p = 0,45$ ) del perro entre las neoplasias malignas y benignas. Hubo una asociación entre el tamaño y el estado histológico benigno o maligno de una neoplasia ( $\phi = 0,65$ ,  $p < 0,001$ ). La mayoría de las muestras de glándulas mamarias caninas presentadas para su examen eran neoplásicas con lesiones ligeramente más malignas que benignas. Las masas presentadas por perros de raza pura tenían más probabilidades de ser neoplásicas, mientras que las neoplasias grandes tenían más probabilidades de ser malignas (13).

Los tumores mixtos se caracterizan por la identificación histológica de dos o más tipos de células. Comúnmente, una mezcla de células epiteliales y mioepiteliales se incluye en un estroma abundante, que puede consistir en matrices mixoides, condroides u óseas. Los tumores mixtos que surgen espontáneamente son lesiones raras en el pecho humano, pero son comunes en las glándulas salivales humanas y las glándulas mamarias caninas. Las sutiles características histopatológicas y los atributos superpuestos de las lesiones malignas con otras lesiones benignas pueden conducir a un desafío de diagnóstico. Los tumores mixtos pueden presentarse como benignos o malignos. Si bien los tumores mixtos malignos son bastante raros en el pecho humano, tienen un mal pronóstico. Los tumores mamarios mixtos benignos ocurren con más frecuencia en perros hembras que en humanos y generalmente se asocian con un buen pronóstico. Esta revisión proporcionará una visión general completa de los tumores mamarios mixtos, en varias especies de mamíferos (14).

El carcinoma mamario canino (CMC) es la neoplasia más común en las perras, y comparte muchas similitudes biológicas con el cáncer de mama en humanos. La resistencia a los medicamentos, las altas mutaciones epigenéticas y las tasas de recaída se encuentran entre los desafíos que eventualmente instan a la necesidad de un oncólogo veterinario para descubrir nuevos enfoques terapéuticos que sean más efectivos y seguros. Por lo tanto, en esta revisión,

también cubrimos las estrategias terapéuticas actuales de la medicina humana para las perspectivas futuras de la inmunoterapia tumoral en medicina veterinaria. Estas estrategias tienen un gran potencial para ser empleadas como opciones terapéuticas o profilácticas debido a su capacidad para modular una respuesta inmune específica y potente contra el CMC. A medida que adquirimos una mejor comprensión de la inmunología de tumores caninos, podemos avanzar hacia un pronóstico más brillante. Además, informamos sobre los recientes estudios exitosos en el cáncer de mama que también pueden beneficiar a los caninos (15).

El total de biopsias analizadas de glándula mamaria fue de 736 de un total de 2103 biopsias analizadas, aproximadamente el 33.8% de la casuística total, durante el periodo de estudio. El 85% de los tumores mamarios presentaron características histológicas malignas caracterizadas por marcada anaplasia, hiperchromacia, pérdida de la relación núcleo-citoplasma, mitosis típicas y atípicas presentes aproximadamente más de 3 por campo (40X) y de estos un 42% presento formación de matriz osteoide, mientras que el 15% mostro un patrón histológico benigno. En felinos todos los tumores presentaron características malignas (3).

## 6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diagnósticos diferenciales incluyen hiperplasia mamaria, mastitis, granulomas, estasia de conductos, tumores cutáneos o cuerpos extraños (por ejemplo, balines o balas). La hipertrofia mamaria debida a estimulación por progesterona endógena o exógena suele afectar a gatas jóvenes no castradas, 2 a 4 semanas después del estro (cuando la concentración de progesterona está elevada). La hipertrofia se suele poder descartar basándose en la anamnesis y citología. La mastitis se produce después del estro, parto o pseudogestación; la inflamación suele estar más localizada que en el carcinoma inflamatorio (8).

## 7. TRATAMIENTO MÉDICO

Falta documentación sobre la eficacia de modalidades terapéuticas diferentes a la cirugía. La quimioterapia puede ser beneficiosa para controlar algunos tumores malignos. Hay partidarios de antiestrógenos (tamoxifeno 0,4-0,8 mg/kg/d VO durante 4 a 8 semanas), antiprogéstágenos (aglepristona, sólo en Europa) o antiprolactínicos (cabergolina 5 ug/kg/día VO durante 1 semana antes de la cirugía). No se recomienda de forma rutinaria la quimioterapia, la radioterapia o la hormonoterapia como adyuvantes de la cirugía (8).

Si el estudio histopatológico confirma el cáncer de mama, se deben plantear los tratamientos adyuvantes, sobre todo porque actualmente en medicina humana existen varios tratamientos médicos muy populares. El problema en medicina veterinaria es que no se han descrito tratamientos claramente eficaces. Se ha publicado una pequeña serie de casos realizada en Grecia con 16 perras con enfermedad en estadios I o IV, en la que se trataron ocho animales mediante mastectomía regional como único tratamiento y a los otros ocho se les administro ciclofosfamida ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) y 5-fluorouracilo ( $150 \text{ mg/m}^2$ ) una vez a la semana durante 4 semanas consecutivas tras la misma cirugía. Los perros del grupo de cirugía consiguieron un intervalo libre de enfermedad de 2 meses con una supervivencia media de 6 meses, mientras que todos los animales del grupo tratado con quimioterapia estaban vivos a los 2 años de la cirugía. Aunque se trata de un estudio pequeño, los resultados son alentadores y sugieren que la quimioterapia adyuvante puede resultar útil, aunque se deben realizar muchos más trabajos para confirmar estos resultados. También se han conseguido resultados alentadores con el uso de la electroquimioterapia con cisplatino en un estudio con 7 perros afectados de distintos tipos de neoplasias, incluido el carcinoma de mama, de forma que esta opción también puede ser útil en el futuro, aunque son necesarios más estudios para confirmar su eficacia en las neoplasias mamarias caninas (7).

El tratamiento hormonal con antiestrógenos, como el tamoxifeno, es el tratamiento convencional de muchas mujeres con carcinoma de mama y se consiguen buenos resultados, pero por desgracia esto no se ha observado en

perras. Un estudio acerca de la eficacia del tamoxifeno en el cáncer mamario canino llegó a la conclusión de que no es posible recomendar este fármaco en perras debido a la elevada incidencia de efectos secundarios estrogénicos, como edema importante de vulva, secreción vulvar, signos de celo e incontinencia urinaria, y debido a estos efectos secundarios no se ha podido determinar si el tamoxifeno puede aportar algún beneficio en la supervivencia. Por tanto, en el momento de redactar este capítulo no parece que el tratamiento hormonal adyuvante tenga algún tipo de utilidad en las neoplasias mamarias caninas. De modo similar, la radioterapia postoperatoria es clave en el tratamiento de las neoplasias mamarias humanas, pero todavía hay que determinar su papel en las neoplasias caninas y de momento no se recomienda su uso de forma habitual (7).

Según la limitada información clínica disponible en medicina veterinaria, los medicamentos que son eficaces en el cáncer de mama humano, como la ciclofosfamida, el 5-fluorouracilo y la doxorubicina, también pueden tener un papel en el tratamiento de tumores malignos de las glándulas mamarias en perros. Sin embargo, se necesitan estudios prospectivos aleatorios para evaluar la eficacia de la quimioterapia en perros con tumores de las glándulas mamarias de alto riesgo y para determinar qué medicamentos y protocolos son los más efectivos (16).

## 8. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En la mayor parte de los pacientes oncológicos resulta deseable obtener un diagnóstico preoperatorio antes de plantearse una cirugía. El conocimiento del tipo y posible grado del tumor permitirá al cirujano dar respuesta a las siguientes preguntas:

- ¿Está indicada la cirugía?
- ¿Es posible la curación?
- ¿Qué márgenes de resección se necesitan?
- ¿Se recomiendan más pruebas diagnósticas, por ejemplo estadiaje adicional?
- ¿Existe opción de tratamiento adyuvante pre o postoperatorio?

- ¿Está indicada una planificación quirúrgica adicional para una reconstrucción apropiada?
- ¿Tiene capacidad el cirujano para practicar este tipo de cirugía? (7).

## 9. MÁRGENES DE RESECCIÓN

La clave del éxito en el tratamiento quirúrgico del cáncer depende en gran medida, en la mayor parte de los casos, de la obtención de unos márgenes de tejido normal además de la masa tumoral principal. Incluso así no es posible garantizar la extirpación completa del tumor, dado que con frecuencia las células tumorales pueden infiltrar el tejido circundante normal en forma de metástasis “satélite” o “saltatorias”. Por tanto, en la mayoría de los casos existe una mayor probabilidad de resección local completa cuando se extirpan unos márgenes más amplios. La distancia concreta que se recomienda depende del tipo de tumor, de su comportamiento biológico y de la localización anatómica. Por ejemplo, en los mastocitomas de grado bajo o intermedio se recomienda un margen lateral de 2 cm, que consigue la extirpación completa de la mayor parte de los tumores. No se deben olvidar los márgenes profundos. Sin embargo, con frecuencia los tumores están situados por encima de barreras anatómicas resistentes, como fascia, ligamentos y tendones, que se resisten a la diseminación tumoral, por lo que cuando el margen profundo incluye un plano fascial, en general esto sería suficiente como margen quirúrgico adecuado (7).

Existen cuatro tipos fundamentales de resección tumoral según la localización del margen quirúrgico (7):

- **Intracapsular.** La masa/tumor se extirpa desde el interior de la cápsula en fragmentos. Este método sólo resulta adecuado para lesiones benignas (7).
- **Marginal.** El tumor se extirpa a través de la zona reactiva incluyendo toda o la mayor parte de la pseudocápsula. Este método no se considera adecuado para tumores malignos, porque dejaría las metástasis satélites y saltatorias. Sin embargo, esta resección puede ser adecuada en masas benignas, como los lipomas (7).

- **Agresiva.** El tumor se extirpa con su pseudocápsula, la zona reactiva y un margen de tejido normal. No se accede al tumor, y la cápsula y la amplitud de la resección se determinan preoperatoriamente tras obtener una biopsia adecuada que indique el tipo de tumor y su comportamiento biológico. Cuando se trata de tumores agresivos malignos, existiría todavía riesgo de recidiva por las metástasis saltatorias. Este tipo de resección se considera adecuada para la mayor parte de mastocitomas de grado intermedio y sarcomas de grado bajo o intermedio (7).
- **Radical.** Se extirpa el tumor en bloque con el compartimento tisular en el que se localiza. Esta cirugía está indicada para tumores malignos de alto grado, sobre todo los que atraviesan múltiples planos fasciales. Este tipo de cirugía estaría indicada en los osteosarcomas apendiculares (amputación), carcinomas de falange (amputación) y sarcomas de la pared torácica (resección costal) (7).

## 10. DEFINICIONES

Lumpectomía es la extirpación de una masa o parte de una mama; mastectomía simple es la escisión de una glándula completa y mastectomía regional es la escisión de la glándula afectada y de las glándulas adyacentes. Mastectomía unilateral es la extirpación de todas las glándulas mamarias, tejido subcutáneo y ganglios linfáticos asociados a un lado de la línea media, mientras que la mastectomía bilateral es la extirpación simultánea de ambas cadenas mamarias (8).

La escisión es el tratamiento de elección para todos los tumores mamarios excepto para el carcinoma inflamatorio. La escisión permite el diagnóstico anatomopatológico y puede ser curativa, mejorar la calidad de vida o modificar la progresión de la patología. Los carcinomas inflamatorios son extremadamente agresivos y la cirugía no consigue controlar o paliar la enfermedad. La selección de la técnica quirúrgica para extirpar el tumor y una cantidad variable de tejido mamario depende del tamaño del tumor, localización y consistencia, estado del paciente y preferencias del cirujano. La supervivencia no está influida por la técnica empleada, a menos que no se realice una resección completa. Sin

embargo, la recurrencia local disminuye en gatos a los que se les realiza una mastectomía unilateral en vez de una lumpectomía. Puede seleccionarse una combinación de varias técnicas si un animal presenta varias masas en ambas cadenas. Deben escindirse todos los tumores, porque cada masa puede ser de un tumor de tipo diferente. Si la escisión completa es imposible en una sola cirugía, debe retrasarse el segundo procedimiento 3 a 4 semanas, para permitir la cicatrización y la relajación de la piel estirada. Puede realizarse una OVH cuando se extirpa el tumor. La OVH debe realizarse antes de la mastectomía para evitar la diseminación de células tumorales por la cavidad abdominal. Aunque la OVH no evitará el desarrollo de otros tumores mamarios, evitará patologías uterinas (p. ej., piómetra y metritis) y eliminará la influencia hormonal sobre los tumores existentes (8).

La lumpectomía o mastectomía parcial es la escisión de una masa y del tejido mamario macroscópicamente normal que la rodea (mayor o igual a 1 cm). Se realiza cuando la masa es pequeña (menor a 5 mm), está encapsulada, no es invasiva y está en la periferia de la glándula. La leche y el derrame linfático que se producen con la incisión pueden producir inflamación y molestias tras la cirugía. La mastectomía simple es la escisión de toda la glándula que contiene el tumor. Se emplea cuando el tumor afecta al área central de la glándula o la mayor parte de ella. La escisión de toda la glándula puede ser más sencilla que la incisión del tejido mamario y evita los problemas postoperatorios de las pérdidas de leche y linfa. La mastectomía regional requiere la escisión de la glándula afectada y de las glándulas adyacentes. Esta técnica se selecciona cuando hay tumores múltiples afectando a glándulas adyacentes en la cadena mamaria o cuando un tumor se localiza entre dos glándulas. En ocasiones es más fácil técnicamente escindir las glándulas inguinales y abdominales caudales confluentes que sólo una glándula. La mastectomía unilateral se realiza cuando hay numerosos tumores afectando a toda la cadena mamaria. La mastectomía unilateral puede requerir menos tiempo y ser menos traumática que las mastectomías o lumpectomías múltiples. La mastectomía bilateral puede realizarse cuando hay numerosas masas en ambas cadenas; sin embargo, el cierre de la piel puede ser extremadamente complicado o incluso imposible, por ello no está recomendada. En su lugar se prefieren las mastectomías unilaterales

en etapas. Masas mamarias separadas en el mismo perro pueden ser de diferente tipo histológico; por consiguiente escinda todas las masas y remítalas para su examen anatomopatológico. Asegúrese de marcarlas de forma que pueda determinar qué masa se originó en qué lugar cuando reciba el resultado de la biopsia (8).

## 11. TRATAMIENTO PREOPERATORIO

Es importante realizar un examen completo para determinar el estadio de la patología e identificar otros problemas que puedan alterar el pronóstico. Las masas ulceradas e infectadas deben tratarse con compresas calientes y antibióticos durante varios días antes de la cirugía, para reducir la inflamación y permitir un mejor reconocimiento macroscópico de los límites del tumor. Sólo es necesaria la antibioterapia preoperatoria en aquellos pacientes que estén gravemente debilitados o que presenten signos de infección. Si se presenta insuficiencia renal (por ejemplo, secundaria a hipercalcemia o malignidad), deben administrarse líquidos antes de la cirugía. Debe rasurarse todo el abdomen ventral y el tórax caudal. Debe palpase meticulosamente cada cadena mamaria y se mapea la localización de cada masa. Con frecuencia se identifican masas adicionales después de rasurar el pelo (8).

### 11.1. Anestesia

Pueden emplearse diferentes protocolos anestésicos en animales con masas mamarias. La anestesia general suele ser menos estresante para el animal que la anestesia local, incluso cuando se escinden pequeños nódulos. Considere la administración de opioides vía epidural antes o después de la cirugía, si se escinde un área grande de tejido (8).

La anestesia tumescente (TA) es una técnica ampliamente utilizada en cirugías oncológicas que requieren grandes márgenes de resección. Esta técnica produce analgesia transoperatoria y postoperatoria, reduce el sangrado quirúrgico y facilita la divulsión tisular. Este estudio prospectivo, aleatorizado y ciego evaluó el uso de TA en perras

sometidas a mastectomía y comparó el efecto de TA con un bolo de fentanilo intravenoso. Se comparó un bolo de fentanilo intravenoso de 2,5 mcg/kg ( $n = 10$ ) con TA utilizando lidocaína del 0,275% ( $n = 10$ ) en perras sometidas a mastectomía unilateral. La sedación se realizó mediante inyección intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina combinada con 2 mg/kg de meperidina. La anestesia se indujo con 5 mg/kg de propofol intravenoso y se mantuvo con isoflurano/O<sub>2</sub>. Tasas cardíacas y respiratorias; presión arterial sistólica, media y diastólica; presión venosa central; SpO<sub>2</sub>; ETCO<sub>2</sub>; concentraciones de isoflurano inspiradas y expiradas; y la temperatura se midieron de forma transoperatoria. Las escalas analógicas visuales para la sedación y el dolor y las escalas de dolor compuestas de Glasgow y Melbourne se utilizaron para la evaluación postoperatoria. El cirujano investigó la calidad del enfoque quirúrgico, teniendo en cuenta la capacidad de sangrado y resección, y la incidencia de complicaciones de la herida postoperatoria. La frecuencia cardíaca fue más baja y la concentración de isoflurano al final del tidal fue mayor en los perros tratados con fentanilo que en los perros tratados con TA. Se administró un bolo de fentanilo a 8 de los 10 perros tratados con fentanilo y a ninguno tratado con TA. El sangrado intraoperatorio y el tiempo de escisión de la glándula mamaria fueron más bajos en los perros tratados con TA. Las concentraciones máximas medias y plasmáticas individuales de lidocaína fueron de  $1426 \pm 502$  ng/ml y 2443 ng/ml a los 90 minutos después de la infiltración, respectivamente. Las puntuaciones de la Escala de Dolor Compuesta de Glasgow fueron más altas en los perros tratados con fentanilo que en los perros tratados con TA hasta 2 horas después de la extubación. En conclusión, en comparación con el fentanilo IV, el uso de TA en perras sometidas a mastectomía unilateral: se puede realizar fácilmente en tumores mamarios no inflamados, ulcerados o adheridos; produce un efecto ahorrador de isoflurano; mejora la analgesia transoperatoria e inmediata postoperatoria; es aparentemente seguro para su uso en condiciones clínicas (17).

Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la anestesia sobre la inmunidad mediada por células en perros sometidos a mastectomía por cáncer de mama. Con el objetivo de investigar si la anestesia para la mastectomía de cáncer canino influye aún más en la inmunidad mediada por las células huésped (CMI) que promueve la progresión del cáncer. Con un total de 20 perras con tumores mamarios malignos de estadio clínico II o III sometidos al mismo tipo de mastectomía (mastectomía regional). Los perros se asignaron al azar a uno de los dos grupos anestésicos (10 por grupo). El protocolo anestésico del grupo A utilizó medicamentos mínimamente inmunosupresores (tramadol, robenacoxib, propofol), mientras que el del grupo B (control) utilizó más medicamentos inmunosupresores (morfina, fentanilo, tiopental, isoflurano). Para cada animal, se realizaron mediciones de glóbulos blancos (VBC), neutrófilos y linfocitos, y evaluación citométrica de flujo de células T (CD3+), células T auxiliares (CD4+), células T citotóxicas (CD8+) y CD5low+ antes de la anestesia (día 0) y en los días 3 y 10 posteriores a la cirugía. Los datos se analizaron utilizando un modelo lineal general para medidas repetidas y se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar,  $p \leq 0,05$ . En todos los animales, en el día 3, los glóbulos blancos y los neutrófilos aumentaron significativamente ( $p < 0,0005$ ), mientras que la citometría de flujo reveló una disminución significativa de los porcentajes relativos de células T (CD3+) ( $p = 0,003$ ) y sus subpoblaciones CD4+ ( $p = 0,006$ ), CD8+ ( $p = 0,0$ ). Específicamente, en el día 3, las células T citotóxicas (CD8+) disminuyeron significativamente ( $p = 0,05$ ) solo en el grupo B, mientras que las células T CD4+ ( $p = 0,006$ ) y CD5low+ ( $p = 0,008$ ) en el grupo A. La única diferencia significativa entre los grupos se encontró preoperatoriamente en la relación CD4+/CD8+, que fue mayor en el grupo A ( $p = 0,006$ ). En perros con cáncer de mama sometidos a mastectomía regional, se observó una disminución significativa en los componentes de CMI en el día 3 posterior a la cirugía en ambos grupos anestésicos. Sin embargo, se detectaron algunas indicaciones para una inmunidad celular mejor conservada por medicamentos anestésicos/analgésicos menos

inmunosupresores, lo que hace aconsejable su uso (18).

### 11.2. Anatomía quirúrgica

Los perros suelen presentar cinco pares de glándulas mamarias; los gatos presentan cuatro pares. Las mamas son glándulas apocrinas túbulo-alveolares compuestas. Las arterias y venas epigástricas superficiales caudales nutren a las glándulas caudales. La arteria epigástrica superficial caudal se origina en la arteria pudenda externa, cerca del ganglio linfático inguinal superficial. Las ramas de las arterias epigástricas superficiales caudal y craneal se anastomosan. Las mamas torácicas craneales reciben vascularización e inervación de los vasos y nervios cutáneos laterales y ventrales cuarto, quinto y sexto (proviene de los intercostales) y de las ramas de los vasos torácicos laterales (de la arteria axilar). Las mamas torácicas caudales están inervadas por los nervios cutáneos sexto y séptimo y vascularizadas por ramas de los vasos epigástricos superficiales craneales. Los vasos epigástricos superficiales craneales nutren las mamas abdominales craneales y la piel sobre el músculo recto del abdomen. El ganglio linfático axilar drena las tres glándulas craneales y el inguinal las dos glándulas caudales. Sin embargo, hay conexiones linfáticas entre las glándulas y a través de la línea media (8).

### 11.3. Posición

Coloque al paciente en decúbito dorsal, con las extremidades anteriores fijadas cranealmente y las extremidades posteriores caudalmente, en posición relajada. Debe rasurarse y prepararse para cirugía aséptica todo el abdomen ventral, el tórax caudal y las áreas inguinales (8).

## 12. TÉCNICA QUIRÚRGICA

Haga una incisión elíptica alrededor de la(s) glándula(s) mamaria(s) afectada(s) a una distancia mínima de 1 cm del tumor. Continúe la incisión a través del tejido subcutáneo hasta llegar a la fascia de la pared abdominal externa. Evite incidir el tejido mamario; sin embargo, esto es en ocasiones imposible, debido a que el tejido mamario de dos glándulas adyacentes puede confluir. La separación de la línea media entre las cadenas mamarias es inconfundible. Controle la hemorragia superficial mediante electrocoagulación, hemostatos y/o ligaduras. Realice una escisión en bloque elevando un extremo de la incisión y disecando el tejido subcutáneo de la fascia pectoral y del recto mediante un movimiento de deslizamiento de las tijeras. Traccione del segmento de piel elevado para facilitar la disección. Las glándulas abdominales e inguinales están unidas holgadamente mediante grasa y tejido conjuntivo y se separan fácilmente de la fascia del recto. Las glándulas torácicas se adhieren a los músculos pectorales subyacentes con poca intervención de grasa o tejido conjuntivo. Reseque el cojinete graso inguinal y los ganglios linfáticos con la glándula mamaria inguinal. El ganglio linfático axilar no se incluye en la resección en bloque de las glándulas torácicas. Escinda la fascia si el tumor ha invadido el tejido subcutáneo. Algunas lesiones neoplásicas invadirán la musculatura abdominal, por lo que la escisión debe incluir una porción de la pared abdominal. Continúe con la disección deslizando las tijeras hasta encontrar los vasos importantes (es decir epigástricos superficiales craneales y caudales) que nutren las glándulas. Aísle y ligue estos vasos. Ligue el vaso epigástrico superficial craneal en el lugar donde penetra en el músculo recto abdominal, entre las glándulas mamarias torácica caudal y abdominal craneal (tercera). Ligue el vaso epigástrico superficial caudal adyacente al cojinete graso inguinal cerca del anillo inguinal. Ligue las ramas que nutren las glándulas mamarias primera y segunda cuando las encuentre penetrando los músculos torácicos. Lave la herida y evalúe si hay tejido anómalo. Diseque bajo los bordes de la herida y avance la piel hacia el centro del defecto mediante suturas de avance. Si queda un espacio muerto extenso, coloque un drenaje activo cerrado o tipo Penrose para evitar el acúmulo de fluido. Aproxime los bordes de piel con un patrón de sutura subcutáneo o Subcuticular. Emplee sutura monofilamento reabsorbible de 3/0 o 4/0

(polidioxanona, poliglicaprona 25, glucómero 631 o poligluconato) embutida en una aguja cónica, con un patrón continuo o discontinuo. La aposición de la piel es más difícil en la región torácica por- que la piel es menos móvil y las costillas hacen que el área sea menos comprensible que el abdomen. Use un colgajo de piel del pliegue axilar o del flanco para cerrar el defecto si la tensión es excesiva. Emplee suturas de aposición con monofilamento reabsorbible para la piel (por ejemplo, nailon, polibutéster o polipropileno de 3 /0 o 4/0) o grapas. Realice un vendaje almohadillado circular para comprimir el espacio muerto, movilizar tejido y dar soporte a la herida (8).

Los procedimientos quirúrgicos pueden afectar la inmunidad del huésped proporcionalmente al alcance del trauma quirúrgico. En los casos de cáncer, la inmunosupresión inducida por la cirugía puede promover potencialmente la metástasis tumoral. El objetivo de este estudio era investigar, en perras con tumores mamarios malignos, si la cirugía mayor (mastectomía unilateral total o mastectomía regional bilateral) tiene un efecto más negativo que la cirugía menor (mastectomía regional unilateral) en los componentes de la inmunidad del huésped. Veinte perras con cáncer de mama en estadio clínico II o III fueron asignadas al grupo A (cirugía menores) o grupo B (cirugía mayor) de 10 animales que recibieron cada uno el mismo protocolo anestésico para la mastectomía. Las mediciones de células inmunitarias en la sangre [número de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas, y porcentajes relativos de linfocitos T (CD3+) y sus subpoblaciones de CD4+, CD8+ y CD5low+] se realizaron antes de la anestesia (día 0) y en los días 3 y 10 después de la mas En el día 3, el número de leucocitos, neutrófilos y plaquetas fue mayor ( $p = 0,016, 0,032$  y  $0,017$ , respectivamente) en el grupo B que en el grupo A. Para las 20 perras, los linfocitos T y las células T CD4+, CD5low+ disminuyeron significativamente el día 3, pero no se observaron diferencias significativas entre los grupos. La mastectomía menor parecía preservar la inmunidad innata mejor que la mastectomía mayor, pero la inmunidad celular se vio afectada por igual (19).

### **13. CUIDADOS Y EVALUACIÓN POSTOPERATORIOS**

Deben administrarse analgésicos y cuidados de sostén según necesidad. Un vendaje abdominal debe proteger la herida, comprimir el espacio muerto y absorber fluidos. Los vendajes se cambian a diario durante los primeros 2 a 3 días o cuando sea necesario para mantenerlos secos. Debe inspeccionarse la herida por si hubiera inflamación, hinchazón, drenado, seroma, dehiscencia y necrosis. Todos los drenajes deben retirarse cuando el drenado disminuye a una cantidad mínima (normalmente en 3 a 5 días). Los vendajes y suturas se retiran normalmente a los 5 a 7 días y 7 a 10 días después de la cirugía, respectivamente. Los pacientes con tumores malignos deben ser evaluados cada 3 a 4 meses por si hubiera recurrencia local o metástasis (8).

### **14. COMPLICACIONES**

Tradicionalmente, la dosis quirúrgica (es decir, la agresividad de la resección quirúrgica) ha dependido del alcance de la enfermedad y del número de tumores presentes, con el objetivo de eliminar todos los tumores palpables con márgenes quirúrgicos completos. La extirpación profiláctica de glándulas no afectadas para prevenir nuevos tumores de glándulas mamarias generalmente no se ha defendido en perros. Un estudio prospectivo y aleatorizado reveló que, a diferencia de los gatos, no se encontró ningún beneficio en la mastectomía profiláctica de las otras glándulas mamarias en la cadena afectada. Estas recomendaciones están respaldadas por otro estudio que no encontró ninguna diferencia en el desarrollo de nuevos tumores según el tipo de cirugía en perros sometidos a cirugía para tumores de glándulas mamarias. Sin embargo, otro estudio informó de una alta incidencia de nuevos tumores de la glándula mamaria en la cadena ipsilateral después de la mastectomía regional en perros con 1 tumor de glándula mamaria; los autores concluyeron que la resección completa de la cadena ipsilateral debe considerarse en perros con 1 tumor de glándula mamaria. En particular, el mismo estudio también informó que el 42 % de los perros no desarrollaron tumores ipsilaterales y, por lo tanto, se someterían a cirugías innecesarias. Además, aunque la mayoría de los perros tuvieron su

nuevo tumor resecado, no se evaluó el impacto en el tiempo de supervivencia y no se identificaron los factores de riesgo para identificar qué perros tenían más probabilidades de desarrollar nuevos tumores de glándulas mamarias. Es importante destacar que ninguno de los perros del estudio fue esterilizado como parte de su tratamiento, lo que probablemente contribuyó a la la ubicación de los nuevos tumores puede no ser tan predecible en estos perros. De hecho, la mayoría (70% a 80%) de las hembras sexualmente intactas tienen múltiples tumores, y el 52,5% tiene tumores bilaterales. En estos perros, la dosis quirúrgica a menudo es grande por necesidad, incluso en casos en los que no se realizan mastectomías profilácticas. Realizar mastectomías bilaterales en cadena en todos los perros con tumores bilaterales puede agregar un costo innecesario al escenificar las cirugías en 2 procedimientos separados o aumentar el riesgo de complicaciones postoperatorias, así como aumentar la gravedad del dolor postoperatorio si no se organizan las cirugías. La duración de la anestesia, el tiempo quirúrgico, el recorte de cabello en el sitio quirúrgico antes de la anestesia, las endocrinopatías concurrentes y la hipotensión se han asociado con un mayor riesgo de complicaciones postquirúrgicas en perros sometidos a diferentes tipos de cirugías. Sin embargo, existen resultados conflictivos con respecto a tasa de complicaciones para perros sometidos a una mastectomía en cadena y una alta tasa general de complicaciones (77,8%) para ambos procedimientos. Hasta el conocimiento de los autores, no existen informes sobre las tasas de complicaciones entre los perros sometidos a varias otras cirugías de tumores de glándulas mamarias (es decir, lumpectomía, mastectomía simple o mastectomías bilaterales) y Para optimizar las decisiones de tratamiento de los perros con tumores de las glándulas mamarias, específicamente el enfoque quirúrgico, necesitamos una comprensión integral de los riesgos y beneficios de las mastectomías profilácticas (es decir, la extirpación de glándulas ipsilaterales y bilaterales no afectadas) frente a las mastectomías terapéuticas (es decir, solo de glándulas afectadas) (2).

Las complicaciones incluyen dolor, inflamación, hemorragia, formación de seroma, infección, necrosis isquémica, autotraumatismo, dehiscencia, edema de extremidades posteriores y recurrencia tumoral. En perros la recurrencia local se produce en el plazo de 2 años y varía entre el 20% y 73% (8).

Oliveira y colaboradores evaluó 137 perras. Las perras mixtas, los caniches y los pinschers fueron los más afectados, representando el 33 %, el 21 % y el 11 % de la población de la muestra, respectivamente. Sus edades oscilaron entre 4 y 16 años, con una media de 10 años. En cuanto al estado reproductivo, el 26 % de los animales (36/137) fueron castrados, solo una hembra de perro se sometió a ovariosalpingohisterectomía (S) poco después del primer calor, y el 32% (45/137) se reprodujo al menos una vez a lo largo de su vida. Cuarenta y un animales (30%) desarrollaron pseudocesis. Además, los dueños de 11 perras (8%) informaron de un uso de anticonceptivos en algún momento de la vida del animal. La frecuencia de animales con dos o más tumores mamarios fue del 85 %, y el 26 % (36/138) de los tumores se identificaron en una sola cadena mamaria. El tamaño promedio del nódulo por animal fue de  $4 \pm 2$  cm. En cuanto a la ubicación, los senos inguinales estuvieron involucrados en el 79 % (108/137) de las perras, los senos abdominales caudales en el 64% (87/137), los senos abdominales craneales en el 50% (69/137), los senos torácicos caudales en el 39 % (54/137) y los senos torá La participación de las cadenas mamarias izquierda y derecha era equivalente. En cuanto a la estadificación clínica, la mayoría de los animales fueron diagnosticados con enfermedad en estadio III (39%). Además, también se observaron las etapas I (33%), II (17 %) y IV (11%); sin embargo, la forma más grave de evolución (etapa IV) fue menos frecuente. Se realizó un examen histopatológico de 191 neoformaciones de las 95 perras, de las cuales el 47 % eran neoplasias benignas, el 37 % eran malignas y el 16 % eran lesiones preneoplásicas o no neoplásicas. El adenocarcinoma fue la neoplasia maligna más prevalente (40), seguida de carcinoma (15), tumores mixtos (9), mioepitelioma maligno (3), osteosarcoma (1), carcinosarcoma (1) y adenocarcinoma mioepitelioma (1). Las neoplasias benignas incluían adenoma (55), tumores mixtos (22), cistoadenoma (5), papiloma (4), mioepitelioma (2), hemangioma (01) y epitelioma (1). Los no diagnosticados como tumores fueron hiperplasia mamaria (30), necrosis y secreción supurativa (1). Sin embargo, los informes histopatológicos revelaron que el 62 % de los animales tenían algún tipo de neoplasia maligna. No hubo asociación entre el número de nódulos y el tiempo de evolución ( $r = 0,167$ ,  $p = 0,111$ ), la edad en el momento del diagnóstico y el grado de malignidad ( $p = 0,109$ ,  $p = 0,409$ ), la pseudosis y el grado de

malignidad ( $r = 0,131$ ,  $p = 0,355$ ), o el número de nódulos y pseudo. Había una fuerte relación entre la malignidad y el tamaño del tumor ( $p = 0.000000000106$ ), lo que significa que cuanto más grande sea el tumor, más probable es que sea maligno, con tumores de más de 3 cm que tienen aproximadamente un 70% de probabilidades de ser malignos. Comparando los grupos, el Grupo 1 (0-3 cm) vs. Grupo 2 (> 3-5 cm) ( $p = 0.0000000000000167$ ), Grupo 1 (0-3 cm) vs. Grupo 3 (> 5 cm) ( $p = 0.0000000000000000143$ ), y Grupo 2 (> 3-5 cm) vs. Grupo 3 (> 5 cm) ( $p = 0,0067$ ) mostraron la misma relación. Fue posible ponerse en contacto con los propietarios de 66 animales para el análisis de supervivencia, de los cuales 23 murieron. El tiempo de contacto osciló entre 4 y 21 meses después de la cirugía. La causa de la muerte no se definió porque ninguno de los animales se sometió a necropsia. Como informaron los propietarios, ocho animales murieron o fueron sacrificados debido a moquillo, hemoparasitosis, colapso traqueal o tumor maligno en otra ubicación del cuerpo. Los otros murieron o fueron sacrificados debido a dificultad respiratoria. La supervivencia promedio de los animales que murieron posiblemente debido a tumores mamarios fue de seis meses y medio. De todos los análisis realizados en este estudio, el más destacado fue la correlación entre el tamaño del tumor y el grado de malignidad. Por lo tanto, es posible concluir que los tumores de más de 3 cm tienen más probabilidades de ser malignos (20).

## 15. PRONÓSTICO

Los factores más importantes para determinar el pronóstico en los perros son:

- Tipo histológico y características inmunohistoquímicas • Grado de invasión
- Grado de diferenciación nuclear y ploidía de ADN
- Signos de reactividad celular linfoide
- Tamaño del tumor
- Afectación de ganglios linfáticos
- Actividad de receptores hormonales
- Presencia de ulceración
- Fijeza

- Tasa de fase S (8).

El pronóstico en perros con tumores benignos es bueno después de la cirugía. El pronóstico en perros con tumores malignos es variable y depende de varios factores, incluyendo el tipo y la fase del tumor. La mayoría de los perros con tumores malignos y sin signos obvios de metástasis en el momento de la cirugía mueren o son eutanasiados en el plazo de 1 a 2 años debido a problemas relacionados con el tumor. Los que presentan metástasis en el momento del diagnóstico tienen una supervivencia media más corta (5 meses frente a 28 meses). En perros los tumores de menos de 3 cm tienen un mejor pronóstico (35% de recurrencia a los 2 años; 22 meses de supervivencia) que los tumores con un diámetro superior a 3 cm (80% de recurrencia a los dos 2 años; 14 meses de supervivencia). En gatos los tumores de menos de 2 cm presentan una menor recurrencia local que aquellos mayores de 2 a 3 cm. Los gatos con carcinomas mamarios mayores de 3 cm presentan una supervivencia media de 6 meses, mientras que aquellos con tumores inferiores a 2 cm tienen una supervivencia media de unos 3 años. La presencia de tumores múltiples no afecta al pronóstico en perros, pero puede disminuir la supervivencia en gatos. Los adenocarcinomas confinados en el epitelio del conducto tienen un mejor pronóstico tras la cirugía. El pronóstico es peor cuando las células neoplásicas se extienden más allá del sistema de conductos y es pésimo cuando se encuentran células neoplásicas en los vasos sanguíneos o linfáticos. Los adenocarcinomas poco diferenciados tienen una tasa de recurrencia del 90% a los 2 años de la cirugía. La tasa de recurrencia de los tumores moderadamente diferenciados y bien diferenciados es del 68% y 24%, respectivamente, a los 2 años de la cirugía. El período de supervivencia medio en perros con carcinomas anaplásicos es de 2,5 meses, con adenocarcinomas 21 meses, con carcinomas sólidos 16 meses y con otros tumores malignos 14 meses. El sarcoma de glándula mamaria y el carcinoma inflamatorio tienen un pronóstico mucho peor. La OVH realizada a la vez que la extirpación tumoral mejora la supervivencia según un estudio, pero en otros estudios no afectó a la supervivencia ni a la recurrencia. Otros tratamientos no quirúrgicos pueden ralentizar la progresión del tumor, pero hay pocos datos disponibles que permitan conocer su efectividad (8).

El pronóstico de dos años para los tumores mamarios malignos observados en 175 perras en el área metropolitana de Tokio se evaluó en función del alcance de la mastectomía y en si se llevó a cabo una ovariectomía en el momento de la mastectomía. El pronóstico de las perras no se vio influenciado por el tamaño de la escisión de las glándulas mamarias afectadas. La ovariectomía no tuvo ningún efecto en la tasa de supervivencia a dos años de los perros que se sometieron a la escisión del tumor. No hubo una diferencia significativa en la tasa de supervivencia a dos años entre los perros ovariectomizados antes de la mastectomía y los ovariectomizados en el momento de la mastectomía. Estos resultados sugieren que la ovariectomía en el momento de la mastectomía no tiene ningún efecto en el pronóstico en perros con neoplasias establecidas de la glándula mamaria (21).

El objetivo del presente estudio fue evaluar retrospectivamente si la esterilización al mismo tiempo que la mastectomía aumentaba la supervivencia libre de enfermedad (DFS) en perras con tumores mamarios e investigar la utilidad de los datos clínicos al diseñar un plan quirúrgico que incluya gonadectomía. Se recuperaron las características de 225 perras portadoras de 489 tumores. De las 116 perras que se sometieron a cirugía, 52 perras se sometieron a mastectomía y ovariectomía, 46 perras se sometieron a mastectomía solas, mientras que 18 perras ya estaban esterilizadas. Se realizaron un análisis de Kaplan-Meier y comparaciones de grupos intermedios utilizando las pruebas T, Chi-cuadrado y ANOVA unidireccional de Student. El DFS era más largo para las perras que se sometieron a ovariectomía y mastectomía en comparación con las que se dejaron intactas ( $p = .00064$ ) o que ya estaban esterilizadas ( $p = 0,0098$ ). Estado de spaying tamaño del tumor afectado (pagado:  $2,75 \text{ cm} \pm 2,72$ ; intacto:  $1,76 \text{ cm} \pm 2,04$ ;  $p = 0,039$ ), pero no neoplasia maligna ( $p > 0,05$ ). Se detectaron diferencias de edad entre animales con tumores benignos y malignos (años:  $9,1 \pm 2,8$  y  $10 \pm 2,3$ ;  $p = 0,004$ ), con tumores múltiples y únicos (años:  $10,18 \pm 2,6$  y  $9,3 \pm 2,8$ ;  $p = 0,007$ ), y entre perras de raza pura y mixta (años:  $10,46$  Los tumores malignos eran más grandes que los benignos ( $2,17 \text{ cm} \pm 2,31$  y  $1,34 \text{ cm} \pm 1,82$ ;  $p = 0,005$ ) y el tamaño aumentaba según el grado de malignidad. El DFS fue más corto para los animales que presentaban tumores de  $>2 \text{ cm}$  de tamaño ( $p < 0,006$ ) y con tumores en el primer par de glándulas mamarias torácicas ( $p =$

0,009). La gonoadectomía debe sugerirse a los propietarios de perras intactas que lleven tumores mamarios y la edad, el tamaño del tumor y la ubicación deben considerarse cuidadosamente al realizar la cirugía (22).

Después de establecer el estadio clínico de la enfermedad hay que decidir si se debe o se puede realizar una extirpación quirúrgica del tumor primario asociado o no a los ganglios de drenaje cuando estén aumentados de tamaño, pero, salvo que existan metástasis evidentes, se considera que la extirpación quirúrgica del tumor es el tratamiento de elección. Cuando se diagnostican metástasis a distancia, dados los malos tiempos de supervivencia suele ser adecuado evitar la resección del tumor (o tumores) primario. Sin embargo, si no existen metástasis a distancia, el tipo de intervención quirúrgica que debe realizarse para extirpar el tumor primario es objeto de debate. A pesar de su popularidad en la práctica general, los estudios han demostrado que realizar una mastectomía completa (denominada de la “cadena mamaria”) para las lesiones solitarias no mejora el pronóstico en comparación con la mastectomía local simple. Por tanto, es más razonable plantear los siguientes abordajes (7):

- Si la masa mide menos de 1 cm de diámetro, es firme y no está adherida las estructuras subyacentes (es decir, cuando es más probable que el tumor sea benigno), se debería realizar una “nodulectomía” local simple mediante disección roma para extirpar el tejido anormal a través de una incisión cutánea sencilla. Si el estudio histopatológico demuestra que la masa es maligna, se podría entonces realizar una cirugía más extensa, como se describe más adelante (7).
- Si la masa mide más de 1 cm pero se localiza relativamente central dentro de una glándula y/o parece fija, se debería extirpar la glándula por completo. Es lo que se denomina “mastectomía simple”. El cirujano debe realizar una incisión elíptica alrededor de la glándula, dejando al menos 2 cm de márgenes alrededor de la masa, antes de extirpar toda la piel, el tejido subcutáneo, el tejido glandular y el subcutáneo adherido (7).

- Otra manera de abordar las masas mayores de 1 cm o que parecen fijas es realizar una “mastectomía regional”. En esta intervención las glándulas se agrupan y se extirpan en función de su drenaje linfático, de forma que las glándulas 1, 2 y 3 se extirpan juntas y las glándulas 4 y 5 también juntas por su lado, en caso de existir una masa en cualquiera de ellas. Si las glándulas adyacentes desarrollan tumores de forma simultánea, el tratamiento de elección será la mastectomía regional. La intervención quirúrgica es la misma que para la mastectomía simple, pero las incisiones abarcan toda la longitud del tejido que se debe extirpar. Si se tiene que extirpar la glándula 5, se recomienda extirpar al mismo tiempo el ganglio inguinal superficial, dada su estrecha asociación al tejido mamario (7).
- Si existen masas múltiples puede estar indicada la extirpación de todo el tejido mamario de un lado en una mastectomía de la cadena completa. En esta intervención se deben identificar la arteria y vena epigástricas caudales superficiales y ligarlas, pero el resto del procedimiento es el mismo que el que se ha descrito antes. Dada la longitud de la incisión, hay que tener cuidado para reducir la pérdida de sangre utilizando un bisturí eléctrico y suturar sin tensión para reducir el riesgo de dehiscencia. Aunque en la práctica se suelen realizar mastectomías unilaterales o bilaterales, como se ha comentado antes no se han realizado estudios que demuestren que esta cirugía radical mejora la supervivencia en comparación con la mastectomía regional, motivo por el cual esta intervención sólo se recomienda cuando es auténticamente necesaria (7).

Todavía no existe respuesta sobre la necesidad o no de castrar a la perra durante la extirpación de un tumor mamario. Unos pocos estudios sugieren que la ovariectomía mejora la tasa de recaídas y la supervivencia, aunque son más los estudios que sugieren que esta intervención realizada en el momento de la extirpación del tumor mamario no mejora el pronóstico de las perras en lo que respecta a frecuencia de recidiva, intervalo libre de enfermedad o tiempo de supervivencia. Por tanto, en conjunto la bibliografía parece sugerir que la

castración de la hembra no mejora de forma significativa el pronóstico de este tipo de tumor. Sin embargo, está claro que la ovariectomía en edades tempranas tiene un efecto protector, como se ha comentado antes. Si el cirujano decide que la castración de la perra realizada de forma simultánea a la extirpación de un tumor mamario puede resultar beneficiosa por otros motivos (por ejemplo, se elimina el riesgo de desarrollo de una piometra), entonces se debería realizar al ovariectomía antes de la mastectomía, y las incisiones cutánea y abdominal para la castración se deben colocar y realizar con cuidado para evitar la contaminación de la laparotomía por células tumorales de origen mamario (7).

El pronóstico de las perras con una neoplasia mamaria maligna es, por tanto, variable y depende de muchos factores. Los estudios han indicado que los principales factores clínicos orientativos del pronóstico son (7):

- **Tamaño del tumor primario.** Los tumores menores de 3 cm en las perras tienen un mejor pronóstico que los mayores de este tamaño. Un estudio ha descrito una supervivencia media de 22 meses en el caso de los tumores malignos menores de 3 cm, lo que contrasta con los 14 meses de supervivencia media cuando el tumor primario supera este diámetro. Otro estudio describió que las perras con tumores mayores de 5 cm de diámetro tenían una supervivencia media de 10 meses, lo que contrasta con los 26 meses de media si el tumor mide menos de 5 cm cuando se extirpa (7).
- **Tipo histológico.** Los diferentes subtipos de carcinoma de mama tienen pronósticos distintos y los carcinomas simples muestran tener peor pronóstico que los no infiltrativos. El carcinoma inflamatorio se asocia a un pronóstico muy malo, con medias de supervivencia de tan sólo 25 días si se aplica tratamiento conservador simple. Los sarcomas de mama también tienen mal pronóstico y la mayor parte de las perras afectadas fallecen por la enfermedad al año del diagnóstico (7).

- **Grado histológico del tumor.** Los tumores de bajo grado se asocian a tiempos libres de enfermedad más prolongados y tasas de recidiva más bajas en comparación con los tumores de alto grado. Los estudios indican que los tumores de bajo grado recidivan/ desarrollan metástasis en el 19 a 24 % de los casos durante los 2 primeros años tras la resección, pero estas cifras de recidiva/metástasis se incrementan hasta el 90 a 97 % en este mismo período de tiempo para los tumores de alto grado histológico (7).
- **Afectación ganglionar.** La existencia de células metastásicas en los ganglios de drenaje se ha asociado a tiempos de supervivencia significativamente más cortos y se describen tasas de recidiva hasta del 80 % a los 6 meses del diagnóstico, con mortalidad del 86 % a los 2 años en pacientes con afectación ganglionar (7).
- **Presencia de metástasis a distancia.** Las lesiones metastásicas situadas más allá de los ganglios de drenaje se asocian a una supervivencia muy corta. Un estudio observó que las perras con carcinoma de mama que sufren metástasis a distancia tienen una supervivencia media tras la extirpación del tumor primario de tan sólo 5 meses en comparación con los 28 meses observados en el caso de perras sin metástasis (7).

Es por tanto difícil predecir de forma exacta el pronóstico para pacientes concretos, pero se puede asesorar a los propietarios a partir de algunos de los datos antes descritos para valorar la gravedad del trastorno. Estos datos también muestran la importancia de realizar un correcto estadiaje clínico antes de proceder a la cirugía y la utilidad del estudio de todas las muestras por parte de un anatomopatólogo experto para poder establecer un diagnóstico exacto en todos los casos (7).

El pecho inguinal es el más afectado, seguido de los senos abdominal y torácico. Por lo tanto, la opción de tratamiento es la cirugía, y toda la cadena mamaria debe extraerse junto con los ganglios linfáticos centinela. El pronóstico depende

del tumor y de las características histológicas, que van desde óptimas cuando la cirugía es curativa hasta malas cuando la metástasis a larga distancia ya está presente (20).

Las células cancerosas exhiben una división celular incontrolada y una sobreactivación de reguladores positivos que están relacionados con la división celular que puede conducir a la malignidad. Estas células cancerosas metastásicas pueden propagarse desde donde comienza la metástasis a partes distantes del cuerpo. La adquisición de metástasis requiere varios pasos fundamentales, incluyendo la pérdida de adhesión célula-célula, la motilidad y la capacidad de digerir a través de la membrana basal para entrar en la circulación. Se cree que la EMT es el mecanismo subyacente para el desarrollo del potencial metastásico, y este proceso está relacionado con las células madre cancerosas. Por lo tanto, consideramos la división celular, la adhesión célula-célula y los factores relacionados con las células madre del cáncer para identificar candidatos a los factores pronósticos de metástasis en el MGT canino. En oncología canina, el MGT es el cáncer más común en perros hembras mayores. Por lo tanto, estos biomarcadores pronósticos se pueden utilizar para discriminar los tumores de grado en función de la agresividad y el riesgo metastásico, y predecir aún más el pronóstico y las tasas de supervivencia libre de enfermedad después de la escisión quirúrgica o la quimioterapia de los tumores en perros mayores con cáncer. Si bien la detección extensa utilizando varios biomarcadores puede ayudar a predecir la agresividad y el riesgo metastásico, puede ser imposible identificar a los pacientes con cáncer de bajo riesgo entre los perros mayores, y a menudo tienen un pronóstico deficiente debido al tratamiento excesivo. Por lo tanto, es necesario comparar patrones específicos en los que ya se han definido marcadores de metástasis bien conocidos en ciertos cánceres para mejorar la precisión y la robustez. En el MGT metastásico real, comparamos los patrones de expresión que dependían de factores metastásicos conocidos, como E-cadherina, ICAM-1, PRR14, VEGF, HPRT1, RPL4, hnRNP H y TF relacionados con células madre relacionadas con el cáncer, incluyendo Oct4, Sox2 y Nanog, para sugerir. En el presente estudio, consideramos el efecto dependiente de la edad y todas las perras se emparejaron de acuerdo con una edad similar de aproximadamente 13-14 años.

Para entender los factores metastásicos específicos en perros con MGT, los únicos perros seleccionados para el grupo MGT metastásico tenían metástasis en los conductos linfáticos, mientras que no se encontraron tumores en otros sitios u órganos. En la mayoría de los estudios, el análisis de los factores metastásicos en los tejidos del cáncer generalmente se realiza utilizando tinción inmunohistoquímica. Sin embargo, evaluamos los niveles de ARNm de los conocidos factores moleculares de metástasis pronóstica del cáncer, como ICAM-1, PRR14 y VEGF, mostrando que sus niveles son más altos en el grupo MGT metastásico que en el grupo MGT no metastásico utilizando el análisis qRT-PCR. Como molécula de adhesión, la E-cadherina mantiene contactos intercelulares que limitan las células al sitio del tumor primario. Se sabe que el nivel de expresión de E-cadherina tiene una correlación negativa con el potencial metastásico del tumor [9] y regular críticamente la invasión y progresión del cáncer de mama humano y el MGT canino. Observamos la pérdida de E-cadherina en los tejidos MGT metastásicos caninos. La pérdida de la expresión de E-cadherina, que media las uniones célula-célula para mantener la morfología de las células y la arquitectura tisular, se asocia con la metástasis tumoral. En las glándulas mamarias caninas normales, la E-cadherina muestra un patrón distinto de expresión en las células epiteliales, pero el análisis inmunohistoquímico de la E-cadherina en MGT canino mostró una reducción de la expresión membranosa en la neoplasia maligna en el primer informe. La reducción de la expresión de E-cadherina se asoció con la malignidad, con todos los tumores benignos analizados que exhibían una fuerte inmuno tinción intercelular; sin embargo, los resultados obtenidos de casos indiferenciados fueron conflictivos en el MGT canino. Si las células tumorales tienen la capacidad de superar la adhesión célula-célula, entran en la circulación e invaden el tejido circundante para establecer nuevas colonias metastásicas. A pesar de los estudios prolíficos en el entorno humano sobre las implicaciones de la adhesión celular en el cáncer, todavía hay pocas publicaciones sobre este tema disponibles en especies caninas. Por lo tanto, el papel específico de la adhesión celular mediada por cadherina en el MGT canino aún no se ha aclarado completamente. En el presente estudio, la E-cadherina se identificó como un factor de metástasis pronóstica sensible en el MGT canino porque su nivel se redujo en los tejidos cancerosos del MGT, en los que se indujo la metástasis de

los conductos linfáticos. También se sabe que ICAM-1 juega un papel importante en el cáncer pero hay un argumento sobre la relación regulatoria entre ICAM-1 en el MGT canino y el cáncer de mama humano. Se ha informado de que la regulación a la baja de la ICAM-1 atenuó la capacidad metastásica o la sobreexpresión en el cáncer de mama humano. Incluso estos argumentos no se han reportado en la comprensión del papel del MGT en la progresión del MGT canino. En este estudio, observamos que los niveles de ARNm de ICAM-1, otra molécula importante involucrada en la adhesión de las células tumorales, aumentaron en los tejidos del MGT con metástasis en los conductos linfáticos. Por lo tanto, el riesgo de inducción de metástasis se puede predecir mediante la elevación de ICAM-1 en el MGT canino. En este estudio, se ha demostrado que los niveles de ARNm de PRR14 y VEGF aumentan en los tejidos de MGT que han hecho metástasis en los conductos linfáticos. Se sabe que la invasión de células cancerosas ocurre principalmente en el estado de detención del ciclo celular G1/G0; por lo tanto, algunos genes como el PRR14 que indican estados específicos del ciclo celular se pueden utilizar para predecir el potencial metastásico del cáncer. Sin embargo, no está claro si el PRR14 induce metástasis o la progresión a tumores malignos en el MGT canino. La sobreexpresión de PRR14 en el cáncer conduce a la desregulación de la vía del daño al ADN que se ha informado en varios cánceres, incluidos los cánceres de pulmón y mama en humanos. Además, la sobreexpresión de PRR14 se asoció con la posibilidad de metástasis del cáncer de colon. Aunque la observación de la promoción de la metástasis por PRR14 en MGT caninos es rara, observamos un nivel más alto de ARNm de PRR14 en el MGT metastásico que en el MGT no metastásico. Como el inductor más potente de la angiogénesis, el VEGF es necesario para la metástasis e invasión del tumor, y se ha informado del valor pronóstico del VEGF en tumores malignos caninos. En los carcinomas mamarios caninos y felinos, el nivel de VEGF circulante aumentó significativamente en comparación con el de los perros animales sanos. HPRT1, RPL4 y hnRNP H son factores bien conocidos como genes de limpieza y mostraron patrones específicos de expresión en particular cánceres y asociación con el pronóstico de los cánceres. Sin embargo, estos factores candidatos no se han reportado en el cáncer canino, a nuestro leal saber y entender. En este estudio, comparamos los niveles de expresión de ARNm de estos factores entre los tejidos MGT no

metastásicos y metastásicos. HPRT1 recicla los nucleótidos para la división celular y la viabilidad celular a través de la vía de rescate de la purina, y una mayor expresión de HPRT1 en tumores de mama sugiere un peor pronóstico clínico. Sin embargo, no observamos ninguna diferencia significativa en el nivel de ARNm de HPRT1 entre los tejidos MGT metastásicos y no metastásicos. Puede sugerir que los patrones del nivel de expresión de HPRT1 en el tejido MGT canino podrían ser diferentes de los del tejido del cáncer de mama humano. Las proteínas ribosómicas (RP) se asocian con el ensamblaje de ribosomas y la traducción de proteínas para el crecimiento celular y la supervivencia celular. En particular, RPL4 desempeña un papel importante en la regulación de la transición del ciclo celular; sin embargo, la sobreexpresión de esta proteína está involucrada en la proliferación celular en el cáncer de pulmón de células no pequeñas humanas y el cáncer gástrico. Por el contrario, el RPL4 estaba infraexpresado, como lo demuestran sus niveles de ARNm en el cáncer de mama HER2 positivo con metástasis cerebral, lo que sugiere que los diferentes tipos de cáncer tienen una expresión específica de RPL4. En este estudio, RPL4 se redujo a la enfermedad en el MGT metastásico. Demuestra que el cáncer de mama humano y el MGT canino muestran similitud con respecto al nivel de ARNm de RPL4. Además, la disminución de RPL4 indica un pronóstico deficiente, incluida la metástasis. Los hnRNP se han sugerido como nuevos biomarcadores pronósticos en estudios de cáncer humano que involucraron angiogénesis, matriz extracelular e invasión celular en muchos cánceres. En este estudio, la expresión del ARNm de hnRNP H aumentó significativamente en el MGT metastásico en comparación con los tejidos MGT no metastáticos. Sugerimos que hnRNP H y RPL4 podrían usarse como nuevos candidatos para predecir la capacidad de hacer metástasis en MGT canino, pero HPRT1 no está involucrado en este proceso. Los TF embrionarios específicos se expresan de forma anormal en tumores humanos, sugiriendo la presencia de CSC. Un estudio retrospectivo en cohortes de pacientes que correlacionan la expresión de TF con el resultado de supervivencia en tipos específicos de tumores sugirió que los niveles de expresión de TF también pueden ser útiles para evaluar el pronóstico en pacientes humanos. Sin embargo, la información sobre la asociación entre la TF y el cáncer de perro es limitada. En los tumores de mastocitos caninos, la expresión inmunohistoquímica de Oct4 no fue un indicador pronóstico preciso, y

no se encontraron diferencias significativas entre los grados histopatológicos de expresión Oct4 en varios tumores. Por otro lado, la expresión de Oct4 y Sox2, o Nanog, Oct4, y STAT3 se han identificado en CSC de osteosarcoma canino; y estos TF se pueden utilizar por su sensibilidad distintiva a los agentes anticancerígenos como un modelo experimental confiable para analizar la eficacia de los medicamentos. La detección de los niveles de expresión de ARNm de estos TF a través de la tinción inmunohistoquímica y el análisis qRT-PCR puede ayudar en el diagnóstico, clasificación y selección de estrategias terapéuticas adecuadas del tumor. En particular, Oct4, Sox2 y Nanog como TF relacionados con la raíz central, indicaron etapas avanzadas de la enfermedad en varios cánceres, incluidos los cánceres de mama y pulmón, pacientes con cáncer de mama HER2+. En las neoplasias caninas, se informó de la expresión positiva de Oct4 por inmunohistoquímica; y la proporción de células positivas de Oct4 y la intensidad de la reactividad inmune variaron tanto dentro como entre los tipos de tumores. Todos estos TF en los CSC pueden ser indicadores pronósticos significativos del potencial metastásico en el cáncer primario. Oct4, la expresión de Sox2 y Nanog aumentó con metástasis de ganglios linfáticos en carcinoma renal, cáncer de pulmón de células no pequeñas y pacientes con cáncer de mama, respectivamente. También observamos que los niveles de ARNm de Oct4, Sox2 y Nanog eran más altos en el MGT metastásico que en el MGT no metastásico. El nivel de expresión de Oct4 está asociado con indicadores pronósticos clínicos e histopatológicos del cáncer y puede considerarse como un factor de cáncer pronóstico. La expresión de la expresión de Sox2 se ha correlacionado con un mal pronóstico en el carcinoma de células escamosas, carcinoma gástrico, cáncer de pulmón de células pequeñas, y carcinoma ovárico. Los otros TF, el nanog, también se han asociado con un mal pronóstico en varios cánceres, incluyendo la mama, colorrectal, gástrico, ovario, y cánceres de hígado. Por lo tanto, la elevación de Oct4, Sox2 y Nanog en los tejidos MGT caninos se puede utilizar como una fuerte evidencia para la inducción de metástasis debido al cáncer primario en el presente estudio. Según estos resultados, ICAM-1, PRR14, VEGF, RPL4 y hnRNP H son los factores de metástasis pronóstica del cáncer, y Oct4, Sox2 y Nanog son los TF de los CSC que se pueden utilizar como factores confiables para la metástasis del MGT canino. Aunque cada uno de estos factores individuales también tiene suficiente

importancia En conclusión, sugerimos que los patrones de expresión idénticos que muestran niveles más altos en todos los factores relacionados con la metástasis ICAM-1, PRR14, VEGF, hnRNP H, Oct4, Sox2 y Nanog, pero disminuyeron los niveles de RPL4, y no se produjo una pérdida significativa de E-cadherina y HPRT1 en los En consecuencia, la evaluación de los niveles de expresión de factores individuales se puede utilizar como factores pronósticos, pero la combinación de múltiples factores para evaluar su patrón de expresión es un marcador pronóstico metastásico más confiable en el MGT canino. Además, interferir con la expresión de estos factores podría actuar como supresores de la metástasis canina MGT (23).





## JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo de investigación basa su justificación desde el punto de vista general al considerar que es una afección muy frecuente en pequeños animales, se considera como la neoplasia más frecuente en caninos, representando un 70% de ocurrencia comparada con otras neoplasias caninas y comparada con el cáncer de mama humano, es tres veces más elevada, todas estas razones fundamentan la necesidad de estudiar e investigar al detalle dicha neoplasia.

La neoplasia mamaria en caninos es una enfermedad de frecuente aparición, puede empezar con una masa muy pequeña y llegar a expandirse a ambas líneas mamarias, además las probabilidades de compromiso del ganglio satélite y metástasis en órganos como el pulmón, son frecuentes. Todo esto influye directamente en el pronóstico de la enfermedad y las posibilidades de recuperación o tiempo de vida estimado. Razones que influyen en el aspecto social del presente trabajo de investigación, al tomar en cuenta que las mascotas se han vuelto parte importante de la familia y poder estimar una mejoría o que el caso sea de pronóstico malo, puede permitir que el propietario o tutor tome la decisión de realizar un tratamiento y tener conocimiento de las posibles complicaciones que puedan presentarse.

El principal tratamiento para la neoplasia mamaria es el tratamiento quirúrgico, teniendo varias alternativas de cirugía, las mismas que dependen del tipo, características y extensión de las tumoraciones. Circunstancias que requieren de un conocimiento de todas las técnicas quirúrgicas y además de contar con equipos de última generación para realizar los procedimientos y los tratamientos postquirúrgico, necesidades que influyen en el aspecto tecnológico.

Como ya se ha mencionado, la neoplasia mamaria en pequeños animales es una afección de alta prevalencia, en tal sentido, un conocimiento detallado de las posibles complicaciones permitirá que los hospitales y clínicas veterinarias del país, realicen inversión en la adquisición de equipos e instrumental para el tratamiento pre, trans y postoperatorio de los tumores de mama, con lo cual los centros veterinarios podrán enfrentar con mejores recursos esta enfermedad.



## OBJETIVOS

### 1. OBJETIVO GENERAL

- 1.1. Determinar las complicaciones en mastectomía en Caninos

### 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 2.1. Recopilar información bibliográfica sobre los tipos de tratamiento quirúrgico y sus principales complicaciones
- 2.2. Identificar el tipo de complicaciones en función al tipo de tumor
- 2.3. Analizar la presencia de complicaciones en función a otros factores implicados





## METODOLOGÍA

Para el desarrollo del presente trabajo de investigación, se consultó bibliografía especializada, la cual fue consultada de literatura actual como libros de la especialidad, revistas científicas, artículos científicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas, para ello se consultó en la biblioteca de nuestra Universidad y de otras universidades, así mismo, se consultó páginas especializadas como Pudmed, Google Scholar, Web of science, Scopus, Springer y Documentavet, sitios web que albergan diferentes tipos de literatura científica. Además, para fortalecer los resultados y desarrollar un análisis objetivo para lograr los objetivos del presente trabajo de investigación, se realizó una selección de profesionales dedicados a la oncología que trabajen a nivel nacional e internacional, para generar entrevistas que permitan conocer cuáles son las principales complicaciones que han tenido en su práctica clínica.



## ANÁLISIS DE RESULTADOS

Actualmente a nivel mundial, las neoplasias en pequeños animales ocupan un papel importante en la casuística de las clínicas veterinarias (1). Los tumores de la glándula mamaria son los más comunes en las perras no esterilizadas y la cirugía sigue siendo el principal enfoque de tratamiento. La cirugía se lleva a cabo considerando el sistema de drenaje linfático de las glándulas mamarias, aunque aún no existe evidencia concluyente sobre cuál es la técnica quirúrgica más efectiva y que logra los mejores resultados (30). Clavijo-Maldonado y colaboradores, confirman la relevancia de los factores de riesgo: tipo de raza, edad, condición corporal y tipo de dieta en la presentación de tumor mamario. Además, se destaca la necesidad de mejorar e integrar los sistemas de información de diagnóstico veterinario, considerando su importancia en la salud pública (31). Se examinan los factores relacionados con la incidencia de tumores mamarios en perros. El envejecimiento, el estado de esterilización o la ovariectomía después de los 2,5 años de edad, así como el uso de progestágenos como tratamiento, pueden aumentar el riesgo de desarrollar neoplasias mamarias en las perras. Además, la obesidad en las etapas tempranas de vida y una dieta regular basada en alimentos caseros ricos en carne de res y cerdo, y con poca presencia de pollo, se asocian con la aparición de tumores mamarios. También se analizan otros aspectos relacionados con la incidencia. El diagnóstico en etapas avanzadas, el crecimiento invasivo (adherido a los tejidos circundantes), un tamaño tumoral grande, la ulceración de la piel y la afectación de los ganglios linfáticos axilares o inguinales son parámetros clínicos que se asocian con una baja probabilidad de supervivencia después de la extirpación quirúrgica de los tumores mamarios. La tipificación y la clasificación histológica del tumor permiten establecer un pronóstico, siendo desfavorable cuando existe una alta proliferación tumoral medida por la fracción en fase S y la inmunotinción Ki-67 (32). Los tumores de mama son infrecuentes en perros machos, pero es el tipo de tumor más frecuente en las perras. Son menos frecuentes en gatos, pero representan cerca de un tercio de todos los tumores felinos. Aproximadamente el 35%-50% de los tumores mamarios caninos y el 90% de los tumores mamarios felinos son malignos. Los tipos de tumores mamarios caninos son (8):

- Tumores mixtos benignos
- Carcinomas
  - o Carcinomas sólidos
  - o Adenocarcinomas tubulares
  - o Adenocarcinomas papilares
  - o Carcinomas anaplásicos
- Hiperplasia
- Adenomas
- Tumores mixtos malignos
- Sarcomas
- Mieloepiteliomas (8).

La causa exacta de los tumores en las glándulas mamarias sigue siendo desconocida. Sin embargo, muchos de ellos son dependientes de hormonas y la mayoría pueden prevenirse si se realiza la ovariectomía antes de que la perra cumpla un año de edad. El riesgo de desarrollar tumores mamarios en perras esterilizadas antes de su primer ciclo estral es del 0,05%. Este riesgo aumenta al 8% después del primer ciclo y al 26% después del segundo ciclo. En gatas, la ovariectomía realizada antes de los 6 meses de edad se asocia con un riesgo del 9%, mientras que la realizada entre los 6 y 12 meses de edad tiene un riesgo del 14% de desarrollar carcinomas mamarios en comparación con las gatas no esterilizadas. En los tumores mamarios caninos, aproximadamente el 50% de los malignos y el 70% de los benignos presentan receptores de estrógenos y/o progesterona. Los perros afectados por tumores que contienen estos receptores tienden a tener una esperanza de vida más prolongada que aquellos sin receptores. Algunos tumores mamarios felinos también presentan receptores de progesterona. Se ha observado que la administración de progesterona está asociada con el desarrollo de tumores mamarios malignos en gatos y tumores mamarios benignos en perros. Los perros con tumores mamarios benignos tienen un riesgo tres veces mayor de desarrollar tumores mamarios malignos (8).

La evaluación histopatológica sigue siendo esencial para el diagnóstico de tumores mamarios en perros (CMT, por sus siglas en inglés). Recientemente, los patólogos han utilizado dos sistemas de clasificación (la clasificación de la

Organización Mundial de la Salud [OMS] de 1999 y la propuesta de 2011) y dos métodos de clasificación basados en el grado humano de Nottingham. Aunque se ha demostrado que el subtipo y el grado histológico son factores pronósticos, no existe un estudio comparativo exhaustivo de estos sistemas de clasificación y clasificación en la misma serie de CMT. En este estudio, se aplicaron simultáneamente las dos clasificaciones y los dos métodos de clasificación a una cohorte de 134 perras con CMT. Se realizaron análisis de supervivencia univariable y multivariable en 85 animales con tumores malignos. Utilizando ambos sistemas, la proporción de tumores benignos (161/305, 53%) y malignos (144/305, 47%) era similar y no había diferencias significativas en la categorización de tumores benignos. Sin embargo, la clasificación de 2011 subdividió los tumores malignos en más categorías, como carcinomas complejos, sólidos y tubulopapilares, en comparación con el sistema de la OMS. El subtipo histológico según ambos sistemas se asoció significativamente con la supervivencia. Los carcinomas que se originaban a partir de tumores benignos, los carcinomas complejos y los carcinomas mixtos se asociaron con un mejor pronóstico. Por el contrario, los carcinosarcomas y los comedocarcinomas presentaban un alto riesgo de muerte relacionada con el tumor. Se observaron pequeñas diferencias entre los dos métodos de clasificación, y la clasificación solo se relacionó con la supervivencia en el análisis univariable. En esta cohorte, la edad, la integridad de los márgenes quirúrgicos y dos fórmulas de índice adaptadas de estudios sobre cáncer de mama en humanos (incluyendo el tamaño del tumor, el grado y la invasión de los nodos vasculares/linfáticos) fueron factores pronósticos independientes (12).

Como regla general, antes de realizar la mastectomía es necesario realizar e estadiaje clínico para valorar la extensión de la enfermedad y el uso del sistema TNM es un marco lógico para realizar las pruebas de estadiaje, así como para obtener importante información pronóstica. La clasificación TNM de los tumores mamarios deriva de la que publicó en 1980 la Organización Mundial de la Salud y recoge las divisiones (7). El proceso de estadificación incluye la determinación sistemática de la extensión del proceso. Los criterios exactos para las diferentes fases varían según el tumor, pero siguen un patrón general. La T representa la extensión del tumor primario, T 0 significa que no existen evidencias de tumor primario y T 1, T2, T3 y T4 indican tamaños crecientes del

tumor primario, en general, cuanto más elevado es el número, de mayor tamaño es el tumor y, en la mayoría de los casos, peor es el pronóstico. La N se refiere al grado de extensión a los ganglios linfáticos: N 0 significa que no existen alteraciones en los ganglios linfáticos y N1, N2 y N3 se refieren a las características específicas de los ganglios linfáticos afectados, incluidas tamaño y movilidad. Por ejemplo, un melanoma oral en el que se encuentren afectados de forma bilateral los ganglios linfáticos regionales se clasifican como N 2. M representa la extensión de metástasis distantes, M 0 representa la no existencia de metástasis y M 1 indica la presencia de metástasis distantes. Para T, N y M, una designación de X significa que es imposible valorar la extensión de la enfermedad en esa zona (35).

La escisión quirúrgica es el tratamiento de elección para los perros con tumores de la glándula mamaria y se puede lograr a través de una lumpectomía, una mastectomía simple, una mastectomía regional o una mastectomía en cadena (o radical). La mastectomía de cadena bilateral implica la extirpación de todas las glándulas mamarias(2).

Existen cuatro tipos fundamentales de resección tumoral según la localización del margen quirúrgico (7):

- Intracapsular. La masa/tumor se extirpa desde el interior de la cápsula en fragmentos. Este método sólo resulta adecuado para lesiones benignas (7).
- Marginal. El tumor se extirpa a través de la zona reactiva incluyendo toda o la mayor parte de la pseudocápsula. Este método no se considera adecuado para tumores malignos, porque dejaría las metástasis satélites y saltatorias. Sin embargo, esta resección puede ser adecuada en masas benignas, como los lipomas (7).
- Agresiva. El tumor se extirpa con su pseudocápsula, la zona reactiva y un margen de tejido normal. No se accede al tumor, y la cápsula y la amplitud de la resección se determinan preoperatoriamente tras obtener una biopsia adecuada que indique el tipo de tumor y su comportamiento biológico. Cuando se trata de tumores agresivos malignos, existiría todavía riesgo de recidiva por las metástasis saltatorias. Este tipo de resección se considera adecuada para la

mayor parte de mastocitomas de grado intermedio y sarcomas de grado bajo o intermedio (7).

- Radical. Se extirpa el tumor en bloque con el compartimento tisular en el que se localiza. Esta cirugía está indicada para tumores malignos de alto grado, sobre todo los que atraviesan múltiples planos fasciales. Este tipo de cirugía estaría indicada en los osteosarcomas apendiculares (amputación), carcinomas de falange (amputación) y sarcomas de la pared torácica (resección costal) (7).

Un estudio prospectivo y aleatorizado demostró que, a diferencia de los gatos, no se encontró ningún beneficio en la mastectomía profiláctica de las otras glándulas mamarias en la cadena afectada. Otro estudio respalda estas recomendaciones al no encontrar diferencias en el desarrollo de nuevos tumores según el tipo de cirugía en perros sometidos a cirugía para tumores de glándulas mamarias. Sin embargo, otro estudio informó una alta incidencia de nuevos tumores de la glándula mamaria en la cadena ipsilateral después de la mastectomía regional en perros con un tumor de glándula mamaria. Los autores concluyeron que se debe considerar la resección completa de la cadena ipsilateral en perros con un tumor de glándula mamaria. Cabe destacar que en el mismo estudio, el 42% de los perros no desarrollaron tumores ipsilaterales y, por lo tanto, se someterían a cirugías innecesarias. Aunque la mayoría de los perros tuvieron sus nuevos tumores resecaados, no se evaluó el impacto en la supervivencia ni se identificaron los factores de riesgo para determinar qué perros tenían más probabilidades de desarrollar nuevos tumores de glándulas mamarias. Es importante señalar que ninguno de los perros del estudio fue esterilizado como parte de su tratamiento, lo que probablemente contribuyó a que la ubicación de los nuevos tumores no fuera tan predecible en estos perros. De hecho, la mayoría de las hembras sexualmente intactas (70% a 80%) tienen múltiples tumores, y el 52,5% presenta tumores bilaterales. En estos perros, a menudo se requiere una extirpación quirúrgica amplia, incluso en casos en los que no se realizan mastectomías profilácticas. Realizar mastectomías bilaterales en cadena en todos los perros con tumores bilaterales puede agregar un costo innecesario al escenificar las cirugías en dos procedimientos separados o aumentar el riesgo de complicaciones postoperatorias, así como aumentar la gravedad del dolor postoperatorio si no

se planifican adecuadamente las cirugías. Se ha observado que la duración de la anestesia, el tiempo quirúrgico, el recorte de cabello en el sitio quirúrgico antes de la anestesia, las endocrinopatías concurrentes y la hipotensión están asociados con un mayor riesgo de complicaciones postquirúrgicas en perros sometidos a diferentes tipos de cirugías. Sin embargo, existen resultados contradictorios en cuanto a la tasa de complicaciones en perros sometidos a mastectomía en cadena, y se ha observado una alta tasa general de complicaciones (77,8%) para ambos procedimientos. Hasta donde sabemos, no hay informes sobre las tasas de complicaciones en perros sometidos a otros tipos de cirugías para tumores de glándulas mamarias (como lumpectomía, mastectomía simple o mastectomías bilaterales). Para tomar decisiones de tratamiento óptimas en perros con tumores de glándulas mamarias, especialmente en cuanto al enfoque quirúrgico, es necesario tener una comprensión integral de los riesgos y beneficios de las mastectomías (2).

Las posibles complicaciones después de la cirugía incluyen dolor, inflamación, sangrado, acumulación de líquido en forma de seroma, infección, muerte de tejido debido a falta de riego sanguíneo, autotraumatismo, apertura de la herida, hinchazón en las extremidades posteriores y reaparición del tumor. En perros, la recurrencia local del tumor puede ocurrir dentro de los 2 años siguientes a la cirugía y varía entre el 20% y el 73% (8).

El pronóstico en perros con tumores benignos es favorable después de la cirugía. En el caso de perros con tumores malignos, el pronóstico es variable y depende de diversos factores, como el tipo y la etapa del tumor. La mayoría de los perros con tumores malignos y sin signos evidentes de metástasis en el momento de la cirugía fallecen o son sometidos a eutanasia dentro de uno o dos años debido a complicaciones relacionadas con el tumor. Aquellos que presentan metástasis en el momento del diagnóstico tienen una supervivencia media más corta (5 meses frente a 28 meses). En perros, los tumores de menos de 3 cm tienen un pronóstico más favorable (35% de recurrencia a los 2 años; 22 meses de supervivencia) en comparación con los tumores de más de 3 cm de diámetro (80% de recurrencia a los 2 años; 14 meses de supervivencia). En gatos, los tumores de menos de 2 cm tienen una menor tasa de recurrencia local en comparación con los tumores de 2 a 3 cm. Los gatos con carcinomas

mamarios de más de 3 cm tienen una supervivencia media de 6 meses, mientras que aquellos con tumores inferiores a 2 cm tienen una supervivencia media de aproximadamente 3 años. La presencia de múltiples tumores no afecta al pronóstico en perros, pero puede disminuir la supervivencia en gatos. Los adenocarcinomas confinados al epitelio del conducto tienen un pronóstico más favorable después de la cirugía. El pronóstico empeora cuando las células cancerosas se extienden más allá del sistema de conductos y es pobre cuando se encuentran células cancerosas en los vasos sanguíneos o linfáticos. Los adenocarcinomas poco diferenciados tienen una tasa de recurrencia del 90% a los 2 años de la cirugía. La tasa de recurrencia de los tumores moderadamente diferenciados y bien diferenciados es del 68% y 24%, respectivamente, a los 2 años de la cirugía. El tiempo de supervivencia promedio en perros con carcinomas anaplásicos es de 2.5 meses, con adenocarcinomas es de 21 meses, con carcinomas sólidos es de 16 meses y con otros tumores malignos es de 14 meses. El sarcoma de glándula mamaria y el carcinoma inflamatorio tienen un pronóstico mucho peor. Se ha observado que la realización de una ovariectomía simultánea a la extirpación del tumor mejora la supervivencia según un estudio, aunque otros estudios no encontraron efecto en la supervivencia o recurrencia. Otros tratamientos no quirúrgicos pueden ralentizar la progresión del tumor, pero existen pocos datos disponibles sobre su efectividad (8).

En un estudio de 154 cirugías en perros, el 16,9% de los casos tuvieron complicaciones, incluyendo seroma, absceso, dehiscencia e infección. Se observó que el tipo de procedimiento quirúrgico, la participación bilateral, la administración de antimicrobianos postoperatorios, la colocación de drenajes quirúrgicos y la ubicación caudal de los tumores estaban asociados con las complicaciones. Se encontró que la administración de antimicrobianos postoperatorios se correlacionaba con un mayor riesgo de infección o absceso. Sin embargo, también se asoció con procedimientos quirúrgicos más extensos. No se encontró una correlación significativa entre la colocación de drenajes y el desarrollo de seroma. El aumento del peso corporal, la realización de procedimientos bilaterales y la administración de antimicrobianos postoperatorios se asociaron con un mayor riesgo de complicaciones en general. En el análisis multivariable, se encontró que el aumento del peso

corporal, la realización de procedimientos bilaterales y la administración de antimicrobianos postoperatorios estaban significativamente asociados con un mayor riesgo de complicaciones. Sin embargo, en el caso de la mastectomía en cadena, la administración profiláctica de antimicrobianos se relacionó con un menor riesgo de complicaciones. Además, la ovariectomía u ovariectomía simultánea se asoció con una disminución significativa del riesgo de complicaciones. En general, el modelo utilizado en el estudio demostró una buena capacidad para predecir el riesgo de complicaciones después de la cirugía, con un área bajo la curva (ROC) de 0,89 (2).

Evans, menciona en su estudio que de los 26 perros que desarrollaron complicaciones postoperatorias, 9 (34,6%) fueron hospitalizados, mientras que los 17 restantes (65,4%) fueron tratados de forma ambulatoria. Siete de los 9 perros hospitalizados tenían una infección o absceso como una de sus complicaciones postoperatorias, y 7 perros requirieron intervención quirúrgica. Un perro con dehiscencia incisional fue sacrificado debido a un diagnóstico histopatológico de carcinosarcoma, que tenía un mal pronóstico a largo plazo (2).

Las principales complicaciones posquirúrgicas son las siguientes:

<b>COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA CIRUGÍA</b>	<b>COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL TUMOR</b>
Tipo de técnica quirúrgica	Tipo de neoplasia
Dolor	Metástasis
Inflamación	Linfadenitis
Seroma	Recurrencia a los pocos
Absceso	Tumores menos de 3 cm, 35% de recurrencia a los 2 años
Dehiscencia	Tumores menos de 3 cm, 80% de recurrencia a los 2 años

Infección	Ovariohisterectomía u ovariectomía simultánea.
Hemorragia	
Necrosis de tejido por isquemia	
Autotraumatismo	
Edema de miembros	
Condición corporal	

(Fuente propia)

▪ **Tipo de técnica quirúrgica:**

Las técnicas quirúrgicas que se realizan para el tratamiento de las neoplasias mamarias en pequeños animales tiene diferentes enfoques quirúrgicos. Si la masa es pequeña, firme y no está adherida a las estructuras subyacentes, se recomienda una nodulectomía local simple. Si la masa es más grande y central, se sugiere una mastectomía simple, que involucra la extirpación completa de la glándula mamaria. En casos de masas mayores o adheridas, se puede realizar una mastectomía regional, que implica la extirpación de las glándulas mamarias agrupadas según su drenaje linfático. En situaciones de masas múltiples, se considera una mastectomía de la cadena completa, donde se extirpa todo el tejido mamario de un lado. Se menciona la importancia de técnicas quirúrgicas adecuadas para minimizar la pérdida de sangre y prevenir la dehiscencia. Se destaca que la elección del enfoque quirúrgico debe basarse en la evaluación individual del caso y que no se han demostrado mejoras en la supervivencia con cirugías más radicales (7).

▪ **Dolor, inflamación, seroma y/o absceso:**

El manejo del dolor y la inflamación es crucial en la cirugía de tumores mamarios en perros y gatos. Se deben administrar analgésicos adecuados, como opioides y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antes, durante y después de la cirugía. Los AINE ayudan a reducir la inflamación y mejorar la comodidad. El médico veterinario debe evaluar el nivel de dolor y la respuesta inflamatoria de cada animal, ajustando el tratamiento según sea necesario. Además de los medicamentos, pueden utilizarse terapias complementarias como la fisioterapia y la acupuntura. El trabajo en conjunto

con un veterinario experimentado es fundamental para lograr una recuperación óptima. Las venopunciones, la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia tienen el potencial de causar dolor de leve a intenso, incluido el dolor agudo, el dolor posquirúrgico persistente (p. ej., amputación, toracotomía), la neuropatía inducida por la quimioterapia y la mucositis y el dolor inducido por la radiación (33).

Un seroma es la acumulación de líquido seroso en el sitio quirúrgico después de una cirugía. Puede formarse debido a varios factores, como lesiones en los vasos linfáticos, traumatismo al tejido, acumulación de sangre o respuesta inflamatoria. No todos los pacientes desarrollan seromas, y su incidencia puede variar según el tipo de procedimiento y la respuesta individual del paciente. Si se forma un seroma, es necesario un manejo adecuado para prevenir complicaciones, como la aspiración del líquido o su drenaje quirúrgico. Se recomienda seguir las indicaciones y el seguimiento postoperatorio proporcionados por el equipo médico (8).

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína importante que aumenta en perros con inflamación sistémica, como la causada por cirugía, trauma, infecciones o neoplasias. Se ha validado su uso como marcador diagnóstico de la inflamación sistémica en perros, y se han desarrollado ensayos automatizados para su medición. En este estudio, se revisó la evidencia disponible sobre el uso de la PCR como marcador de la inflamación sistémica relacionada con la cirugía en perros. Se analizaron dos temas principales: su utilidad como marcador de complicaciones infecciosas postquirúrgicas y como indicador del grado de trauma quirúrgico. Los estudios sugieren que la PCR es útil para ambos propósitos, pero el nivel de evidencia es limitado y hay riesgos de sesgo en los estudios existentes. Se necesitan más investigaciones para confirmar estas conclusiones y aumentar el nivel de evidencia de la PCR como marcador de inflamación después de la cirugía en perros(34).

Los trastornos generales del comportamiento en los perros pueden estar asociados con experiencias dolorosas e incluyen modificaciones del temperamento, nivel de actividad, postura, aumento del tono del músculo

abdominal e intento de proteger el área afectada. estos trastornos fueron más frecuentes en pacientes que se sometieron a una mastectomía radical. La postura arqueada o de oración (puntuación 3) no se identificó en ninguna de las observaciones, probablemente debido a la analgesia de rescate. Según el método Hardie, las experiencias extremadamente dolorosas podrían ser necesarias para la expresión de comportamientos nociceptivos obvios. Como se demostró en este estudio, la palpación de la herida quirúrgica puede provocar diferentes reacciones dependiendo de las características individuales, la intensidad del dolor, la incomodidad o el estrés. Las reacciones graves con intentos de morder al observador se observaron solo en animales que se sometieron a una mastectomía radical y sugieren un mayor dolor postoperatorio (69).

- **Dehiscencia, autotraumatismo, infección:**

La dehiscencia es una complicación que puede presentarse en el post quirúrgico de una mastectomía, de acuerdo a la literatura consultada puede ocurrir si se produce necrosis tisular, si las suturas están demasiado próximas a los bordes, si la tensión superior a la fuerza de la sutura, si la sutura se reabsorbe demasiado rápido o si las suturas estrangulan o cortan el tejido. Este tipo de complicaciones que producen dehiscencia, se pueden presentar en el caso que la técnica quirúrgica de mastectomía si la incisión no es la adecuada y no se dispone de la piel suficiente para realizar la sutura. La dehiscencia también puede deberse de forma secundaria a autotraumatismo, en este caso sucedería si existe inflamación de la zona operada, infección en el caso que el material quirúrgico estuvo contaminado o no se realizó un buen manejo de la asepsia. Otras etiologías que pueden provocar dehiscencia es la presencia de tos grave, hipoproteinemia, hipovolemia o la administración de fármacos que interfieran con la cicatrización, como corticoides. Las heridas con dehiscencia pueden cicatrizar por segunda intención o pueden ser desbridadas y resuturadas, en el caso de una mastectomía, será necesario de verificar que los bordes de la herida están sin neoplasia (8).

El éxito del tratamiento con antibióticos se basa en administrar la dosis adecuada en el sitio de la infección de manera que mueran o se supriman

suficientes bacterias para que el sistema inmunitario del paciente pueda controlar la infección. Los factores que contribuyen al fracaso de los antibióticos incluyen una dosis inadecuada (ya sea superior o inferior), la frecuencia y la vía de administración; una duración inadecuada del tratamiento; la selección incorrecta de los antibióticos (es decir, que no se basa en los cultivos y los antibiogramas); la incapacidad del antibiótico para aliviar la causa de la infección (por ejemplo, cuerpos extraños o implantes); la incapacidad del antibiótico para alcanzar el tejido diana a una dosis suficiente (por ejemplo, atravesar la barrera hematoencefálica); la resistencia bacteriana a los antibióticos; la depresión de la inmunidad del huésped (es decir, enfermedades concurrentes graves o debilitantes); la farmacocinética del fármaco; las reacciones del fármaco; los antagonistas de los antibióticos; y el diagnóstico incorrecto (es decir, enfermedades víricas o cuerpos extraños) (8).

- **Necrosis de tejido por isquemia:**

Se investigó la relación entre la hipoxia inducida por HIF1 $\alpha$  y el gen TSG-6 en células de cáncer de mama canino. Se planteó la hipótesis de que la hipoxia regula el TSG-6, lo cual podría aumentar el potencial metastásico y de crecimiento de las células cancerosas. Se realizaron experimentos utilizando líneas celulares de tumores primarios y metastásicos de la glándula mamaria canina. Los resultados mostraron que la inhibición del gen TSG-6 condujo a una disminución de la expresión de HIF1 $\alpha$  y a una reducción de las capacidades metastásicas y proliferativas de las células cancerosas. Estos hallazgos sugieren que el TSG-6 podría ser un objetivo terapéutico en el tratamiento del cáncer (37). En otro estudio, se evaluó la concentración sérica y la expresión génica de VEGF y HIF-1 $\alpha$  en perros con tumores mamarios malignos. Se recolectaron muestras de sangre y tumores de perros afectados y se compararon con un grupo de control. Los resultados mostraron niveles elevados de VEGF en el grupo de estudio, lo cual se correlacionó con una mayor vascularización, afectación de los ganglios linfáticos, metástasis y una menor supervivencia. Además, se observó que los niveles séricos de HIF-1 $\alpha$  fueron más bajos en las perras con neoplasia mamaria y más altos en aquellas con metástasis y recurrencia tumoral.

Estos resultados sugieren que tanto VEGF como HIF-1 $\alpha$  podrían tener un valor pronóstico en la evaluación y predicción de la progresión del tumor en perros con cáncer de mama (38).

▪ **Edema de miembros, hematoma, seroma y enfisema subcutáneo:**

En otro estudio, se evaluaron complicaciones postoperatorias en pacientes. Estas complicaciones incluyeron edema de la extremidad posterior, hematoma, enfisema subcutáneo, seroma, hiperestesia y alodinia. Las evaluaciones se realizaron en diferentes momentos durante el período postoperatorio. Durante el período postoperatorio inmediato, se examinaron las complicaciones a las 2, 12 y 24 horas después de la cirugía. Durante el período postoperatorio tardío, se evaluaron las complicaciones dos días después de la cirugía. Tumores mixtos benignos

- Carcinomas
  - o Carcinomas sólidos
  - o Adenocarcinomas tubulares
  - o Adenocarcinomas papilares
  - o Carcinomas anaplásicos
- Hiperplasia
- Adenomas
- Tumores mixtos malignos
- Sarcomas
- Mieloepiteliomas (8).

(en la cita de seguimiento de 48 horas) y diez días después de la cirugía (antes de la extracción de las suturas). La gravedad de algunas complicaciones, como el edema de las extremidades posteriores, el hematoma, el enfisema subcutáneo y la dehiscencia de la herida quirúrgica, se clasificaron como discretas, moderadas o intensas. Otras complicaciones no se clasificaron en intensidad. Se evaluaron las respuestas de sensibilidad periférica y central, distinguiendo entre hiperestesia y alodinia. La hiperestesia se evaluó aplicando una presión suave alrededor de la herida quirúrgica, mientras que la alodinia se evaluó aplicando la misma presión en un área distante de la herida quirúrgica. El enfisema subcutáneo

estaba relacionado con la extirpación del tejido mamario adherido al tejido subcutáneo (36).

Evans, encontró que los seromas fueron la complicación postoperatoria más común. Estos seromas tienden a ocurrir en procedimientos que resultan en grandes cantidades de espacio muerto, como mastectomías que involucran las glándulas mamarias abdominales e inguinales caudales o mastectomías bilaterales. En la cirugía de mastectomía, es común utilizar suturas para cerrar las incisiones, pero en casos de mastectomías extensas, especialmente aquellas que involucran las glándulas mamarias abdominales e inguinales caudales, puede ser difícil eliminar completamente el espacio muerto debido a la falta de tejido adecuado. Se ha demostrado que el uso de suturas de tachuelas, que aseguran la capa de tejido subcutáneo a la fascia del recto abdominal, reduce la incidencia de seromas en otros tipos de cirugías, pero no se ha evaluado su efectividad en las mastectomías. En el estudio, se utilizó drenaje quirúrgico para eliminar el líquido del espacio muerto, pero no se observó una prevención significativa de los seromas ni un aumento en su incidencia. Los drenajes se colocaron más comúnmente en perros con mastectomías extensas que involucraban las glándulas mamarias abdominales caudales e inguinales, ya que esta área es más propensa al desarrollo de espacio muerto y seromas. En conclusión, los seromas fueron una complicación común en el estudio, especialmente en procedimientos de mastectomía extensa. Aunque se han utilizado diferentes enfoques, como las suturas de tachuelas y los drenajes quirúrgicos, no se encontró un método eficaz para prevenir o reducir significativamente la incidencia de seromas en las mastectomías (2).

- **Condición corporal:**

En un estudio realizado para investigar el efecto de la obesidad en el cáncer de mama canino a través del análisis de varios factores, incluyendo el número de macrófagos asociados al tumor, la densidad de los microvasos intratumorales y la expresión de factores pronósticos. Se compararon muestras de neoplasia mamaria de perros con peso corporal magro o ideal con perros hembras con sobrepeso u obesidad. Los resultados del estudio

indican que los perros con sobrepeso u obesidad presentaron recuentos más altos de macrófagos asociados al tumor, mayor densidad de microvasos intratumorales y un grado histológico más alto en comparación con los perros de peso corporal magro o ideal. Sin embargo, no se encontró una asociación entre la obesidad y la expresión de ciertos factores pronósticos, como COX-2 o EGFR. En general, los resultados sugieren que la obesidad puede influir en el desarrollo y la progresión del cáncer de mama canino, y se relaciona con características tumorales más agresivas, como un mayor grado histológico y una mayor infiltración de macrófagos asociados al tumor. Estos hallazgos podrían tener implicaciones importantes para la comprensión y el manejo de esta enfermedad en perros con sobrepeso u obesidad. Es importante tener en cuenta que el análisis se basa en un estudio específico y sus resultados deben considerarse en el contexto de la investigación científica en curso sobre este tema (39).

- **Ovariohisterectomía u ovariectomía simultánea:**

Kristiansen, encontró que la ovariectomía electiva (OHE) realizada al mismo tiempo que la extirpación de tumores mamarios (NMT) en perros redujo significativamente el riesgo de desarrollar nuevos tumores mamarios. Los resultados del estudio mostraron que las perras esterilizadas en el momento de la extirpación del tumor tenían aproximadamente la mitad del riesgo de desarrollar nuevos tumores en comparación con las perras que permanecieron intactas. Se observó que el beneficio de la OHE no se hizo evidente hasta aproximadamente 5 meses después de la intervención. Esto podría deberse al tiempo necesario para que las hormonas ováricas se eliminen del tejido mamario en los perros sometidos a OHE. Además, se sugirió que la exposición hormonal endógena temporal que ocurre en perras intactas durante el período de 5 meses podría acelerar el desarrollo de nuevos tumores mamarios en comparación con las perras esterilizadas. Aunque hubo un mayor riesgo de nuevos tumores mamarios en el grupo de perras intactas, esto no se tradujo en una diferencia significativa en la supervivencia general entre los dos grupos de tratamiento. Sin embargo, se observó que las perras intactas también experimentaron enfermedades uterinas y ováricas significativas que requerían

cirugía de emergencia o incluso eutanasia en algunos casos. Por lo tanto, la OHE no solo redujo el riesgo de nuevos tumores mamarios, sino que también protegió a los perros de posibles enfermedades uterinas/ováricas posteriores. Se discutió la posibilidad de considerar mastectomías profilácticas de las glándulas mamarias normales para prevenir nuevos tumores mamarios. Sin embargo, se señaló que la localización exacta de los nuevos tumores puede ser impredecible y que una mastectomía radical bilateral es un procedimiento agresivo que puede ser difícil de justificar en todos los casos. En resumen, este estudio mostró que la OHE realizada al mismo tiempo que la extirpación de tumores mamarios en perros redujo significativamente el riesgo de desarrollar nuevos tumores mamarios. Además, la OHE también previno enfermedades uterinas y ováricas posteriores. Estos resultados resaltan los beneficios de la OHE en la prevención de problemas de salud adicionales en perros con tumores mamarios (40).

La edad óptima para la ovariectomía o la castración no se ha definido en la literatura científica. Las perras tienen significativamente menos probabilidades de desarrollar neoplasia mamaria, que tiene una alta incidencia y potencialmente alta morbilidad y mortalidad, si se esteriliza cuando son jóvenes (41). Los tumores mamarios caninos (CMT) son las neoplasias más comunes en las perras intactas. Aunque la prevalencia de estos tumores disminuye en las regiones donde se realiza una (ovariectomía) preventiva, sigue siendo una entidad de enfermedad importante en la medicina veterinaria. Además, las opciones de tratamiento son limitadas en comparación con el cáncer de mama humano. Sin embargo, los protocolos recientes de tratamiento humano podrían tener potencial en perras que sufren de CMT (42). El aumento de la edad, el estado intacto o la ovariectomía después de los 2,5 años de edad, así como el tratamiento con progestágenos, pueden conducir a un mayor riesgo de neoplasia mamaria en la perra. Además, la obesidad temprana en la vida, y una dieta habitual basada en alimentos caseros (ricos en carne de res y cerdo, y pobres en pollo) a diferencia de los alimentos comerciales, también se asocian con la aparición de tumores mamarios (43).



## CONCLUSIONES

1. Se determinó cuatro tipos de tratamientos quirúrgicos, siendo ellos nodulectomía local, mastectomía simple, mastectomía regional y mastectomía de la cadena completa que al realizarse la operación provoca dolor, inflamación, seroma, dehiscencia.
2. Las complicaciones se relacionan con el tamaño del tumor, la etapa clínica en la que se encuentra, el tipo y grado del tumor.
3. Las evaluaciones se realizaron en diferentes momentos durante el período postoperatorio. Estas complicaciones incluyeron edema de la extremidad posterior, hematoma, enfisema subcutáneo, seroma, hiperestesia y alodinia





## RECOMENDACIONES

- Realizar estudios de investigación relacionadas con el estadiaje y el tipo de técnica quirúrgica
- Investigar tratamientos que puedan reducir el tiempo de curación de las heridas postquirúrgicas en mastectomía
- Realizar estudios de prevalencia e incidencia de neoplasia mamaria en la región.



## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Bejarano García, N. Prevalencia y factores asociados a neoplasias en caninos que acudieron a dos clínicas veterinarias en Cali-Colombia 2015-2018. Universidad Tecnológica de Pereira. Facultad de Ciencias de la Salud. Medicina Veterinaria y Zootecnia. Disponible en: <https://repositorio.utp.edu.co/items/c46067c9-751c-44a8-9fa1-ad2ff0589d17>
2. Evans BJ, Holt DE, Stefanovski D, Sorenmo KU. Factores que influyen en las complicaciones después de los procedimientos de mastectomía en perros con tumores de glándulas mamarias: 140 casos (2009-2015). *J Am Vet Med Assoc.* 2021 Feb 1;258(3):295-302. doi: 10.2460/javma.258.3.295. PMID: 33496617. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33496617/>
3. Morales Briceño, A. Estudio retrospectivo de la casuística de tumores mamarios en pequeños animales en un servicio privado de anatomía patológica veterinaria en Caracas-Venezuela. *Servicio Privado de Anatomía Patológica Veterinaria. Caracas-Venezuela. REDVET Rev. Electrón. vet.* 2014 Volumen 15 No 10. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/636/63637999008.pdf>
4. Oliveira Filho, J C., et al. Estudio retrospectivo de 1.647 tumores mamarios em cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 2010, vol. 30, p. 177-185. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/pvb/a/6L9LCrDfkV3WYNg48tmLPXM/abstract/?lang=pt>
5. Velandia Ríos, V. C., & Hartmann Aguilera, D. M. (2014). Análisis retrospectivo sobre la presentación de neoplasias en la glándula mamaria en caninos en la clínica de pequeños animales de la Universidad de La Salle en la ciudad de Bogotá. Retrieved from [https://ciencia.lasalle.edu.co/medicina\\_veterinaria/263](https://ciencia.lasalle.edu.co/medicina_veterinaria/263). Disponible en: [https://ciencia.lasalle.edu.co/medicina\\_veterinaria/263/](https://ciencia.lasalle.edu.co/medicina_veterinaria/263/)
6. Demicheli, V, Pasca, P, Pérez, M Prevalencia de tumores de mama en perras y su determinación histopatológica según la OMS. [Tesis de grado. Internet] Montevideo: Universidad de la República (Uruguay). Facultad de Veterinaria. 2011. [citado: 2023, febrero] 42 h. Disponible en: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/19937>
7. Foale, R; Demetriou, J. Soluciones saunders en la práctica veterinaria. Oncología de pequeños animales. Barcelona España. Editorial Elsevier Saunders. 2011
8. Fossum T. Cirugía de Pequeños Animales.. Editorial Elsevier, 2009
9. Rodríguez J, Santana Á, Herráez P, Killick DR, de Los Monteros AE. Epidemiología de tumores mamarios caninos en el archipiélago canario en España. *BMC Vet Res.* 2022 Jul 11;18(1):268. doi: 10.1186/s12917-022-03363-9. PMID: 35821034; PMCID: PMC9277912. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35821034/>

10. Kwon, SC., Yoo, DY., Ko, M. et al. Tumores de la glándula mamaria en un Cocker Spaniel macho. *Acta Vet Scand* 59, 20 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13028-017-0290-3>. Disponible en: <https://actavetscand.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13028-017-0290-3#citeas>
11. Valko-Rokytovski M, Očenáš P, Salayovi A, Titkovi R, Kosteckí Z. Remetabolitos urinarios específicos en tumores de glándulas mamarias caninas. *J Vet Sci.* 2020 Mar;21(2):e23. doi: 10.4142/jvs.2020.21.e23. PMID: 32233131; PMCID: PMC7113568. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32233131/>
12. Canadas A, França M, Pereira C, Vilaça R, Vilhena H, Tinoco F, Silva MJ, Ribeiro J, Medeiros R, Oliveira P, Dias-Pereira P, Santos M. Tumores mamarios caninos: Comparación de métodos de clasificación y clasificación en un estudio de supervivencia. *Vet Pathol.* 2019 Mar;56(2):208-219. doi: 10.1177/0300985818806968. Epub 2018 31 de octubre. PMID: 30381007. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30381007/>
13. Ariyaratna H, Aberdein D, Thomson N, Gibson I, Munday JS. Enfermedad de la glándula mamaria canina en Nueva Zelanda: una revisión de muestras de 797 perros. *N Z Veterinario J.* 2022 Mar;70(2):95-100. doi: 10.1080/00480169.2021.2004953. Epub 2021 6 de diciembre. PMID: 34756151. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34756151/>
14. Saad ESA, Lam JSY, Al-Khan AA, Tayebi M, Day MJ, Richardson SJ, Danks JA. Una revisión comparativa de los tumores mamarios mixtos en mamíferos. *J Neoplasia de la bioplasia de la Glándula mamaria.* 2019 Jun;24(2):125-137. doi: 10.1007/s10911-018-9422-2. Epub 2018 28 de noviembre. PMID: 30488318. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30488318/>
15. Nordin, Muhammad & Azemi, Ahmad & Ismail, Noraznawati & Nordin, Abu & Nabgan, Walid & Noralidin, Amalina & Shaari, Rumaizi & Rajdi, Izzati & Reduan, Mohd Farhan Hanif & Siti, Hawa & Rasool, Aida Hanum & Ibrahim, Nik. (2023). Canine mammary carcinoma: current therapeutic targets and future perspectives – a review. *Annals of Animal Science.* 10.2478/aoas-2022-0085. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/368347434\\_Canine\\_mammary\\_carcinom\\_a\\_current\\_therapeutic\\_targets\\_and\\_future\\_perspectives\\_-\\_a\\_review/citation/download](https://www.researchgate.net/publication/368347434_Canine_mammary_carcinom_a_current_therapeutic_targets_and_future_perspectives_-_a_review/citation/download)
16. Sorenmo K. Tumores de las glándulas mamarias caninas. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2003 May;33(3):573-96. doi: 10.1016/s0195-5616(03)00020-2. PMID: 12852237. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12852237/>

17. Credie, L.d.F.G.A., Luna, S.P.L., Futema, F. et al. Evaluación perioperatoria de la técnica de anestesia tumescente en perras sometidas a mastectomía unilateral. *BMC Vet Res* 9, 178 (2013). <https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-178>. Disponible en: <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-6148-9-178>
18. Karayannopoulou M, Anagnostou T, Margariti A, Kritsepi-Konstantinou M, Psalla D, Savvas I, Kazakos G. Efecto de la anestesia sobre la inmunidad mediada por células en perros sometidos a mastectomía por cáncer de mama. *Vet Anaesth Analg*. 2022 May;49(3):265-274. doi: 10.1016/j.vaa.2021.09.019. Epub 2022 31 de enero. PMID: 35292230. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35292230/>
19. Karayannopoulou M, Anagnostou T, Margariti A, Kritsepi-Konstantinou M, Psalla D, Thomas AL, Savvas I. Efecto de la mastectomía mayor frente a la menor en la inmunidad del huésped en el cáncer de mama canino. *Vet Immunol Immunopathol*. 2022 Apr;246:110403. doi: 10.1016/j.vetimm.2022.110403. Epub 2022 24 de febrero. PMID: 35276483. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35276483/>
20. Oliveira, LC, Fernandes MEDSL, Peixoto AJR, Barros FFPDC, Coelho CMM, Nogueira VA, Caldas SA. Aspectos clínicos, epidemiológicos e histopatológicos del cáncer de mama en perras hembra en el Hospital Veterinario de la Universidad Rural Federal de Río de Janeiro. *Braz J Vet Med*. 2022 Sep 16;44:e000722. doi: 10.29374/2527-2179.bjvm000722. PMID: 36134124; PMCID: PMC9484584. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36134124/>
21. Yamagami T, Kobayashi T, Takahashi K, Sugiyama M. Influencia de la ovariectomía en el momento de la mastectomía en el pronóstico de los tumores mamarios malignos caninos. *J Pequeña Práctica De Anim*. 1996 Oct;37(10):462-4. doi: 10.1111/j.1748-5827.1996.tb01740.x. PMID: 8912239. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8912239/>
22. Banchi P, Morello EM, Bertero A, Ricci A, Rota A. Un estudio retrospectivo y un análisis de supervivencia de perras con tumores mamarios esterilizados al mismo tiempo que la mastectomía. *Vet Comp Oncol*. 2022 Mar;20(1):172-178. doi: 10.1111/vco.12759. Epub 2021 10 de agosto. PMID: 34351034. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34351034/>
23. Kim S, Bok E, Lee S, Lee HJ, Choe Y, Kim NH, Lee WJ, Rho GJ, Lee SL. Factores pronósticos de metástasis y factores de transcripción relacionados con las células madre del cáncer asociados con la inducción de metástasis en tumores caninos metastásicos de las glándulas mamarias. *J Vet Sci*. 2021 Sep;22(5):e62. doi: 10.4142/jvs.2021.22.e62. Epub 2021 14 de julio. PMID: 34423600; PMCID:

- PMC8460459. Disponible en:  
<https://vetsci.org/DOIx.php?id=10.4142/jvs.2021.22.e62>
24. Ferguson HR. Tumores de las glándulas mamarias caninas. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1985 May;15(3):501-11. doi: 10.1016/s0195-5616(85)50053-4. PMID: 3892866. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3892866/>
25. Chung H, Lee S, Kim GA, Kim WH. Expresión descendente de klotho en tumores de glándulas mamarias caninas y su significado pronóstico. *PLoS Uno.* 2022 Jun 6;17(6):e0265248. doi: 10.1371/journal.pone.0265248. PMID: 35666743; PMCID: PMC9170104. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35666743/>
26. Bergholtz H, Lien T, Lingaas F, Sørli T. Análisis comparativo del paisaje del subtipo molecular en tumores de glándulas mamarias caninas y humanas. *J Neoplasia de la bioplasia de la Glándula mamaria.* 2022 Jun;27(2):171-183. doi: 10.1007/s10911-022-09523-9. Epub 2022 6 de agosto. PMID: 35932380; PMCID: PMC9433360. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35932380/>
27. Szczubiał M, Kankofer M, Wawrzykowski J, Dąbrowski R, Łopuszyński W, Bochniarz M, Brodzki P. Concentraciones de decorina en tejidos caninos normales y neoplásicos de las glándulas mamarias. *Reprod Domest Anim.* 2020 Oct;55(10):1404-1410. doi: 10.1111/rda.13788. Epub 2020 17 de agosto. PMID: 33470009. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33470009/>
28. Klopffleisch R, von Euler H, Sarli G, Pinho SS, Gärtner F, Gruber AD. Carcinogénesis molecular de tumores mamarios caninos: noticias de una antigua enfermedad. *Vet Pathol.* 2011 Jan;48(1):98-116. doi: 10.1177/0300985810390826. Epub 2010 13 de diciembre. PMID: 21149845. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21149845/>
29. Pérez Alenza MD, Tabanera E, Peña L. Carcinoma mamario inflamatorio en perros: 33 casos (1995-1999). *J Am Vet Med Assoc.* 2001 Oct 15;219(8):1110-4. doi: 10.2460/javma.2001.219.1110. PMID: 11700710. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11700710/>
30. Hörnfeldt MB, Mortensen JK. Dosis quirúrgica y el resultado clínico en el tratamiento de los tumores de la glándula mamaria en perras: una revisión de la literatura. *Acta Vet Scand.* 2023 11 de marzo;65(1):12. doi: 10.1186/s13028-023-00674-1. PMID: 36906609; PMCID: PMC10008593. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36906609/>
31. Clavijo-Maldonado, Alejandro y colaboradores. Tumor mamario canino: factores de riesgo y su influencia epidemiológica en Manizales-Colombia. Universidad de Caldas, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Ciencias Biológicas, Grupo de Investigación GEBIOME, Manizales, Colombia. *Revista MVZ*

- Córdoba 2020; 25(3):e1888. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0122-02682020000300098](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-02682020000300098)
32. Perez Alenza MD, Peña L, del Castillo N, Nieto AI. Factores que influyen en la incidencia y el pronóstico de los tumores mamarios caninos. *J Pequeña Práctica De Anim.* 2000 Jul;41(7):287-91. doi: 10.1111/j.1748-5827.2000.tb03203.x. PMID: 10976622. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10976622/>
33. Monteiro, Lascelles, Murrell. Robertson, Steagall y Wright. Directrices de WSAVA para el reconocimiento, evaluación y tratamiento del dolor, 2022. Disponible en: [https://wsava.org/wp-content/uploads/2023/01/Spanish\\_2022-WSAVA-Manejo-del-Dolor-Espanol.pdf](https://wsava.org/wp-content/uploads/2023/01/Spanish_2022-WSAVA-Manejo-del-Dolor-Espanol.pdf)
34. Christensen MB, Eriksen T, Kjelgaard-Hansen M. Proteína C reactiva: marcador cuantitativo de trauma quirúrgico y complicaciones postquirúrgicas en perros: una revisión sistemática. *Acta Vet Scand.* 2015 Oct 20;57:71. doi: 10.1186/s13028-015-0164-5. PMID: 26483038; PMCID: PMC4615867. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26483038/>
35. Morgan, Rhea et al. *Clínica de pequeños animales.* 4ta edición. Editorial Elsevier. España. 2004.
36. Horta RS, Figueiredo MS, Lavalle GE, Costa MP, Cunha RM, Araújo RB. Estrés quirúrgico y complicaciones postoperatorias relacionadas con la mastectomía regional y radical en perros. *Acta Vet Scand.* 24 de junio de 2015;57(1):34. doi: 10.1186/s13028-015-0121-3. PMID: 26104069; PMCID: PMC4480898. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26104069/>
37. Kim TH, Lee JH, An JH, Ko BG, Kim KB, Youn HY. La hipoxia aumenta la capacidad proliferativa y metastásica de las células tumorales mamarias caninas a través de la regulación ascendente de TSG-6. *Res. anticancerígeno* 2022 Dec;42(12):5803-5812. doi: 10.21873/anticancer.16087. PMID: 36456165. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36456165/>
38. Moschetta MG, Maschio LB, Jardim-Perassi BV, Gelaleti GB, Lopes JR, Leonel C, Gonçalves Ndo N, Ferreira LC, Martins GR, Borin TF, Zuccari DA. Valor pronóstico del factor de crecimiento endotelial vascular y del factor 1 $\alpha$  inducible por hipoxia en tumores mamarios malignos caninos. *Oncol Rep.* 2015 May;33(5):2345-53. doi: 10.3892/or.2015.3856. Epub 2015 16 de marzo. PMID: 25779537. Disponible en: <https://pubmedhh.nlm.nih.gov/biomarkers/search.php?id=26050843&mod=related&page=1&from=&outid=&proj=>
39. Lim HY, Seung BJ, Cho SH, Kim SH, Bae MK, Sur JH. El cáncer de mama canino en perras con sobrepeso u obesas se asocia con la densidad de los microvasos

- intratumorales y el recuento de macrófagos. *Vet Pathol.* 2022 Jan;59(1):39-45. doi: 10.1177/03009858211040481. Epub 2021 21 de septiembre. PMID: 34547936. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34547936/>.
40. Kristiansen VM, Nødtvedt A, Breen AM, Langeland M, Teige J, Goldschmidt M, Jonasdottir TJ, Grotmol T, Sørenmo K. Efecto de la ovariectomía en el momento de la extirpación del tumor en perros con tumores mamarios benignos y lesiones hiperplásicas: un ensayo clínico controlado aleatorio. *J Vet Intern Med.* 2013 Jul-Aug;27(4):935-42. doi: 10.1111/jvim.12110. Epub 2013 22 de mayo PMID: 23701181. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.12110>
41. Root Kustritz MV. Control de la población en animales pequeños. *Vet Clin North Soy Una Pequeña Práctica De Anim.* 2018 Jul;48(4):721-732. doi: 10.1016/j.cvsm.2018.02.013. Epub 2018 12 de abril PMID: 29656769. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S019556161830024X?via%3Dihub>
42. Sleenckx N, de Rooster H, Veldhuis Kroeze EJ, Van Ginneken C, Van Brantegem L. Tumores mamarios caninos, una visión general. *Reprod Domest Anim.* 2011 Dec;46(6):1112-31. doi: 10.1111/j.1439-0531.2011.01816.x. Epub 2011 6 de junio. PMID: 21645126. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1439-0531.2011.01816.x>
43. Perez Alenza MD, Peña L, del Castillo N, Nieto AI. Factores que influyen en la incidencia y el pronóstico de los tumores mamarios caninos. *J Pequeña Práctica De Anim.* 2000 Jul;41(7):287-91. doi: 10.1111/j.1748-5827.2000.tb03203.x. PMID: 10976622. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10976622/>