

## Evaluación del hemograma en caninos sanos sometidos a la administración de cisplatina

### Evaluation of the hemogram in healthy canines under cisplatin therapy

Carlos Calpa O,<sup>1</sup> M.Sc, Carlos Daleck,<sup>2</sup> Ph.D, João Teotônio de Castro,<sup>2</sup> M.Sc.

<sup>1</sup>Universidad de Nariño, Facultad de Ciencias Pecuarias, Departamento de Sanidad Animal, Torobajo, Pasto, Nariño, Colombia. <sup>2</sup>Universidad Estatal Paulista, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Servicio de Oncología Veterinaria, Jaboticabal, Estado de São Paulo, Brasil. \*Correspondencia: calpaa@yahoo.es

Recibido: Marzo 17 de 2009; Aceptado: Febrero 20 de 2010.

#### RESUMEN

**Objetivo.** Evaluar los valores medios del hemograma en perros sanos durante la quimioterapia con cisplatina. **Materiales y métodos.** Se evaluaron los parámetros del hemograma de ocho caninos sanos sometidos a terapia con cisplatina, distribuidos en dos grupos. A los perros del grupo uno se les administró cisplatina (70 mg/m<sup>2</sup>, i.v.) y para prevenir la nefrotoxicidad recibieron suero fisiológico al 0.9% (25mL/kg/h, i.v.). Los animales del grupo dos no recibieron cisplatina. **Resultados.** El hemograma de los perros del grupo uno no mostró diferencia significativa ( $p>0.05$ ) con respecto al de los animales del grupo dos. **Conclusiones.** Los datos obtenidos indicaron que el protocolo con cisplastina no alteró significativamente los valores medios del hemograma y el número de sesiones de quimioterapia aumenta el riesgo de disminución de los valores del hemograma.

**Palabras clave:** Cisplatina, quimioterapia, hemograma, hemoglobina, leucocitos, perros.

#### ABSTRACT

**Objective.** To evaluate the average values of the hemogram test in healthy dogs during chemotherapy with cisplatin. **Materials and methods.** The hemogram parameters of eight healthy canines, which underwent therapy with cisplatin, were evaluated. These canines were divided into two groups. The dogs in the first group were given cisplatin (70mg/m<sup>2</sup>, i.v.) and to prevent kidney poisoning they were given physiological serum at 0.9% (25mL/kg/h, i.v.). The dogs in group two were not given cisplatin. **Results.** The hemogram of the dogs in the first group did not show any significant difference ( $p>0.05$ ) as compared to the dogs in group 2. **Conclusions.** The data obtained indicate the protocol used with cisplatin does not significantly alter the average values of the hemogram test and the number of chemotherapy sessions increases the risk of diminishing the values of the hemogram test.

**Key words.** Cisplatin, chemotherapy, hemogram test, haemoglobin, white blood cells, dogs.

## INTRODUCCIÓN

Las neoplasias en animales domésticos, son afecciones que varían en cuanto a frecuencia, región anatómica, extensión y comportamiento biológico. La cisplatina es uno de los agentes antineoplásicos que ha presentado mayor potencial terapéutico en gran variedad de neoplasias humanas y de animales, principalmente en el tratamiento de los tumores de testículo, ovario, melanomas malignos y tumores de cabeza y cuello. Sin embargo su uso se ha limitado debido a sus efectos colaterales (1).

La quimioterapia sola o combinada con otros procedimientos terapéuticos pasó a ser el tratamiento de elección para diferentes tipos de neoplasia maligna, teniendo como objetivo mejorar la calidad de vida y prolongar el tiempo de sobrevivencia. Actualmente, los efectos colaterales provocados por el uso de quimioterápicos son el principal desafío de los investigadores (2,3).

Los fármacos antineoplásicos pueden causar varios efectos tóxicos, especialmente en las células que están en constante división, como las hematopoyéticas, exigiendo que los animales en quimioterapia sean monitoreados periódicamente durante todo el tratamiento (4,5). El grado de toxicidad varía de acuerdo con el nivel de destrucción tumoral, la condición sistémica de la malignidad, los cambios en el metabolismo y la competencia del sistema inmune(5).

Las lesiones inducidas por la quimioterapia pueden causar descamación e inflamación secundaria del epitelio oral, mucosa gástrica y criptas del epitelio intestinal. A pesar de esto, la mayoría de los perros sometidos a quimioterapia no presentan signos clínicos de toxicidad gastrointestinal. Cuando los signos clínicos ocurren, ellos generalmente aparecen tres a siete días después de la administración del quimioterápico (6,7).

Los quimioterápicos pueden ser administrados como única dosis, generalmente en forma de inyección en bolos, repetida cada tres a seis semanas o, como terapia de mantenimiento, sobre la forma de pequeñas dosis diarias secuenciales. El abordaje de

altas dosis se basa en el presupuesto de que son necesarios 21 – 42 días para la recuperación de la toxicidad en la medula ósea. Algunos quimioterápicos son menos tóxicos y no necesitan de un periodo largo entre las administraciones, pero la administración y dosis correctas deben basarse en datos de farmacocinética (8).

En la medicina humana, el objetivo es generalmente la cura del paciente, y tanto el médico como el paciente están dispuestos a aceptar altos niveles de toxicidad para obtener tal objetivo. En medicina veterinaria, el objetivo más común es prolongar la vida, mantener la calidad de vida del paciente, minimizando los efectos tóxicos colaterales. Por esta razón, la intensidad y la duración de la quimioterapia son menores en la práctica oncológica veterinaria en comparación con la medicina (9).

La cisplatina (*cis*-díaminodicloroplatina II) fue sintetizada por primera vez en 1845, caracterizada como un complejo de metal pesado, con dos átomos de cloro y dos moléculas de amonio en la posición *cis* (10). La platina se intercala entre las cintas de ADN, causando ionización de átomos de cloro e inactivación del ADN (11). Se acumula en los riñones, hígado y tracto gastrointestinal, siendo excretada por los riñones (12). La cisplatina es considerada como el principal representante de los compuestos de platina, los cuales son conocidos por su amplia actividad antineoplásica (1).

La cisplatina se distribuye por el hígado, intestino y riñones. En menos de una hora, 10% se encuentra en el plasma y 50% de la dosis administrada es excretada por la orina en 24 horas y el 85% es eliminada en 48 horas (8). Los niveles plasmáticos presentan evolución bifásica inicial de 25 a 49 minutos, teniendo en cuenta que la vida media plasmática pos-distribución es de 58 a 73 horas (vida media plasmática de eliminación) (13). La cantidad que pasa al líquido cefalorraquídeo es pequeña, apenas 3 a 4% del contenido plasmático (14).

Los principales efectos tóxicos causados por la cisplatina son mielosupresión, alopecia, ototoxicidad, toxicidad gastrointestinal,

neurotoxicidad y nefrotoxicidad. Los perros de menor tamaño son más susceptibles a la toxicidad que los caninos de gran porte (2,15). Se ha demostrado que la citotoxicidad de la cisplatina es debida a la combinación de diferentes daños, como peroxidación de la membrana celular, disfunción mitocondrial, inhibición de la síntesis proteica y lesión del ADN (16).

La cisplatina como agente antineoplásico ha sido utilizada en el control de carcinomas primarios y secundarios, particularmente en los carcinomas cabeza, cuello y vejiga urinaria y próstata, tumores testiculares y mesoteliomas. Específicamente, la cisplatina es utilizada en carcinomas de células escamosas de la cavidad oral y de la piel, carcinomas de células de transición de la vejiga urinaria y próstata, adenocarcinoma nasal, carcinoma pulmonar y mesoteliomas. También, es empleada en el tratamiento de osteosarcomas en perros, con el objetivo de prevenir recidivas después de resecciones de tejido óseo comprometido. Paralelamente al control de la neoplasia ósea, la cisplatina también reduce la incidencia de focos pulmonares metastáticos (13).

Son varios los esquemas para la administración de cisplatina, teniendo en cuenta que todos los protocolos incluyen la pre-hidratación e inducción de diuresis previas a la aplicación del citostático, con el objeto de proteger la función renal a los efectos tóxicos de la cisplatina (15).

De otro lado, la administración de cisplatina, principalmente en periodos prolongados, puede provocar mielosupresión moderada o severa, representada por leucopenia, anemia y trombocitopenia. (13).

La mielosupresión es el efecto adverso más común asociado a la quimioterapia. Como las células precursoras de leucocitos, plaquetas y hematíes, poseen elevada fracción de crecimiento, ellas pueden ser lesionadas o destruidas por los antineoplásicos. El efecto final en el recuento de células sanguíneas periféricas puede ser previsto con base en la vida media circulante de varios tipos celulares (7). Estas vidas medias, en el perro, son aproximadamente

120 días para hematíes, cinco a siete días para plaquetas y cuatro a ocho horas para los neutrofilos (17). Esto explica por que la neutropenia generalmente ocurre primero, seguida por trombocitopenia; la anemia no es común, pero si es de apareamiento tardío, o sea, tres a cuatro meses después del inicio de la quimioterapia (18). En la mayoría de los casos, las células madre, pluripotenciales, están protegidas por los efectos de la quimioterapia porque están en la fase de descanso G<sub>0</sub>. El reclutamiento de estas células para el ciclo celular permite a la médula ósea recuperarse después de la remoción del agente antineoplásico (7).

Factores individuales pueden influenciar el grado de mielosupresión. Animales seniles, aquellos que ya fueron sometidos a la quimioterapia previa, animales con involucramiento neoplásico en la médula ósea pueden desarrollar citopénias más graves como respuesta a la quimioterapia, porque poseen disminución de la reserva de la médula ósea. La disfunción orgánica puede llevar al atraso en el metabolismo o excreción del fármaco aumentando sustancialmente la toxicidad del agente antineoplásico (19).

La neutropenia y citopenia son mas frecuentes con la dosis limitante. El punto mas bajo del recuento de neutrofilos (nadir) varia de acuerdo al quimioterápico utilizado y la vía de administración; generalmente ocurre cinco a diez días posterior a la administración del quimioterápico (20). La recuperación de la médula ósea tiene inicio entre 36 y 72 horas posteriores al nadir y es completa después de 21 días. La complicación más importante resultante de la mielosupresión es la septicemia, que ocurre como consecuencia de la neutropenia, en donde las bacterias penetran en la circulación por el tracto gastrointestinal. La descamación de la mucosa intestinal por la quimioterapia rompe la barrera de protección normal de la mucosa, permitiendo que las bacterias entéricas alcancen la circulación. La evaluación del paciente debe ser hecha semanalmente o cada dos semanas. La quimioterapia debe ser suspendida temporalmente si el recuento de neutrofilos es inferior a 2500 cels/ $\mu$ L o si el recuento de plaquetas es inferior a 50000 cels/ $\mu$ L (7).

Pero, el hemograma es un indicador del grado de comprometimiento de la medula ósea y puede ser utilizado para monitorear los efectos de la terapia antineoplásica (5).

La incidencia de trombocitopenia inducida por la quimioterapia es similar a la neutropenia, pero el nadir ocurre después de uno a dos días. El recuento de plaquetas generalmente permanece encima de 50.000 cels/ $\mu$ L por lo que no se observa hemorragia espontánea. Sin embargo, la trombocitopenia asociada con petequias, equimosis y hemorragia de mucosas pueden ser problemas considerables en pacientes con deficiencias en el número de células medulares (7,21).

De acuerdo con Jain (22), los límites fisiológicos para el hemograma en perros están representados por los siguientes valores: el recuento global de eritrocitos está entre 5.4 y 8.5  $\times 10^6/\mu$ L, la hemoglobina entre 12 a 18 g/dL, hematocrito 37 a 55%, volumen corpuscular medio (VCM) alrededor de 60 a 77 fL, y la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) entre 32 y 38%. En relación a los valores normales de la serie blanca, el número total de leucocitos circulantes se encuentra entre 6 y 17  $\times 10^3/\mu$ L, siendo las variaciones leucocitarias distribuidas de la siguiente manera: neutrófilos segmentados 60 a 75% y 3 a 11.5  $\times 10^3/\mu$ L, bastoncitos 0 a 3% y 300/ $\mu$ L, eosinófilos 2 a 10% y 100 a 1250/ $\mu$ L, linfocitos 12 a 30% y 1500 a 5000/ $\mu$ L, monolitos 3 a 9% y hasta 2000/ $\mu$ L. Las plaquetas en perros varían entre 200.000 a 500.000/ $\mu$ L de sangre.

El propósito de este experimento fue evaluar los valores medios del hemograma en perros sanos durante la quimioterapia con cisplatina.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Animales.** Se utilizaron ocho perros, clínicamente sanos, machos, sin raza definida, con edad media de 3 años y pesos entre 10 y 15kg, pertenecientes al Hospital Veterinario "Gobernador Laudo Natel" de la Facultad de Ciencias Agrarias y Veterinarias

de la Universidad Estadual Paulista - Campus de Jaboticabal - Brasil.

Los animales fueron sometidos a examen físico y toma de muestras de sangre para la realización de hemograma, pruebas bioquímicas y recolección de orina para urianálisis. Luego fueron vacunados, vermifugados, bañados y alojados en jaulas individuales en condiciones adecuadas de higiene. Los animales fueron alimentados con un único tipo de concentrado comercial, adecuado a la especie, y agua a voluntad. Con el fin de adaptarlos al ambiente y manejo, los perros fueron familiarizados al sitio de estadía y experimento por un período de tres semanas antes de iniciar el experimento.

**Grupos experimentales.** Los perros fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos constituidos por cuatro animales, sometidos a los siguientes tratamientos: Grupo 1: fluidoterapia con solución fisiológica 0.9%, en dosis de 25mL/kg/h i.v., dos horas antes de la aplicación de cisplatina, utilizando bomba de infusión. Luego, se preparó una dosis de 70mg/m<sup>2</sup> de cisplatina, en 100ml., de solución fisiológica 0.9%, la cual fue administrada por infusión durante 20 m., seguida por una hora más de fluidoterapia, en dosis de 25mL/kg/h. La aplicación de la cisplatina fue efectuada cada tres semanas, en un total de cuatro sesiones.

Grupo 2: Fluidoterapia, semejante al grupo 1, pero, sin aplicación de cisplatina.

Además, de los protocolos aplicados, todos los animales fueron medicados con metoclopramida, con la intención de disminuir la emesis y furosemida, con la tentativa de disminuir el tiempo de administración de fluidos.

La metoclopramida fue aplicada en dosis de 2 mg/kg i.v., 15 minutos antes de la administración de cisplatina y posteriormente, cada ocho horas en las primeras 24 horas. Pasado este período, la aplicación fue cada 12 horas, durante 2 días. La furosemida fue administrada por vía intravenosa en dosis de 2mg/kg, cinco minutos después de la administración de metoclopramida. Los perros fueron mantenidos en mesas apropiadas para realizar la fluidoterapia y quimioterapia.

**Evaluación clínica.** Durante la quimioterapia y a lo largo de los 90 días del estudio, los animales fueron evaluados clínicamente en cuanto a temperatura rectal, frecuencias cardíaca y respiratoria, estado general, síntomas gastrointestinales, producción de orina, alteraciones cutáneas, postración, disnea y alopecia. También, los animales fueron pesados antes de cada sesión de quimioterapia.

**Recolección y preparación de las muestras biológicas.** La recolección de las muestras de sangre fueron realizadas antes de cada sesión de quimioterapia (días 0, 21, 42, 63, 84), siendo procesadas y analizadas inmediatamente después de la recolección, en el Laboratorio Clínico Prof. Joaquín Martins Ferreira Neto, del Hospital Veterinario "Gobernador Laudo Natel", de la Facultad de Ciencias Agrarias y Veterinarias, Unesp, Campus de Jaboticabal.

Para la realización del hemograma fueron recolectados 2 mL de sangre por medio de venopunción yugular y almacenada en recipientes, conteniendo ácido etileno diaminotetracético (EDTA) 10%, en la proporción de 1mg/mL de sangre.

**Hemograma.** Las muestras de sangre fueron diluidas en solución isotónica para su uso en contadores electrónicos de células, utilizando diluidor automático de sangre. El número de hematíes y de leucocitos fueron realizadas en hemocitómetro semiautomático CELM. El nivel de hemoglobina fue determinado en hemoglobínómetro y el volumen globular por medio de micro hematocrito.

Los índices hematimétricos, volumen globular medio (VGM) y concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) fueron calculados mediante la aplicación de las formulas matemáticas propuestas por Thrall (23).

Para el estudio de los elementos figurados, extendidos de sangre fueron preparados y coloreados con una mezcla de metanol, May-Grunwald e Giemsa, y examinados en microscopia óptica, utilizándose microscópico con aumento de 1.000 veces (inmersión).

**Análisis estadístico.** Para determinar si los niveles de los electrolitos séricos difirieron en la comparación entre los perros del grupo 1 (con cisplatina) y del grupo 2 (sin cisplatina), los datos fueron sometidos a análisis de varianza. Para la evaluación de los efectos de la cisplatina sobre los electrolitos, los datos fueron analizados en un esquema de parcelas subdivididas, siendo las parcelas los grupos experimentales (factor entre los animales) y las subparcelas, las sesiones de quimioterapia (factor dentro de los animales). Los datos fueron sometidos al análisis de varianza, las medias fueron comparadas por el *test* de Tukey, con un nivel de significancia  $p < 0.05$  (24).

## RESULTADOS

**Manifestaciones clínicas.** Después de las sesiones de quimioterapia y fluidoterapia, dos animales del grupo 1 que recibieron cisplatina presentaron episodios de vomito y diarrea en las primeras 24 horas, pero sin signos clínicos de deshidratación. Con respecto al apetito, se observó que los animales con tratamiento quimioterápico presentaron disminución de la ingestión de alimentos en el día siguiente a los ciclos de quimioterapia. Los animales del grupo 2 (control) mantuvieron la ingestión normal de concentrado a lo largo de todo el período experimental. En ambos grupos no se observaron alteraciones relacionadas con toxicidad gastrointestinal, micción, alteraciones cutáneas, postración, disnea y alopecia. Con respecto al peso, hubo una discreta disminución (promedio de 1.1 kg) en el grupo tratado con cisplatina, durante todo el experimento.

Durante las sesiones de quimioterapia y fluidoterapia todos los animales permanecieron tranquilos, y no presentaron signos clínicos que comprometieran su estado general.

**Hemograma.** Los valores medios obtenidos para los diferentes parámetros del hemograma y sus comportamientos durante el experimento se presentaron dentro de la normalidad, no habiendo diferencia entre los grupos (Tabla 1).

**Tabla 1.** Valores medios del número de hematíes ( $\times 10^6/\text{ml}$ ), del nivel de hemoglobina (g%), del Hematocrito (%), y del número de leucocitos ( $\times 10^3/\text{ml}$ ) de perros de los grupos 1 e 2 (FCAV/Unesp - Jaboticabal, 2007).

Grupo	Hematíes	Hemoglobina	Hematocrito	Leucocitos
1	6.46a	14.9a	43.56a	9.3a
2	6.06a	15.1a	43.18a	9.6a
Test F	0.29NS	0.03NS	0.01NS	0.03NS
DMS	1797.78	3.39	9.84	4267.21

NS: no significativo ( $p > 0.05$ ); \*, \*\*: significativo ( $p < 0.05$  y  $p < 0.01$ , respectivamente). Medias seguidas de la misma letra minúscula en las columnas no difieren significativamente entre sí, por el test de Tukey ( $p > 0.05$ ).

En el análisis de varianza de las características del hemograma se puede verificar que la interacción grupo por aplicación no fue significativa ( $p > 0.05$ ) para el número de hematíes, concentración de hemoglobina y hematocrito, indicando que para estas variables los efectos de grupo fueron independientes de la época de evaluación. Por otro lado, hubo significancia para leucocitos ( $p < 0.05$ ) en la interacción grupo por aplicación, indicando que el efecto de grupos depende de la época de evaluación (Tabla 2).

Los valores medios obtenidos para el número de hematíes, concentración de hemoglobina y hematocrito fueron significativos para

tiempos de evaluación, indicando que estas variables son influenciadas por el tratamiento en función del tiempo. En el caso de los leucocitos, no hubo diferencias entre las evaluaciones (Tabla 2).

No se encontraron diferencias entre el número de leucocitos dentro de los grupos. Sin embargo, en los perros del grupo 1 se notó diferencia en relación a los tiempos de evaluación a partir del día 21, con disminución de la cantidad de leucocitos a partir del cual hubo un aumento gradual el día 63 (Tabla 3).

En las figuras 1, 2 y 3 se observaron disminuciones en el número de hematíes, en la concentración de hemoglobina y hematocrito a lo largo del tiempo de evaluación, independiente de la aplicación de cisplatina.

**Tabla 3.** Valores medios del número de leucocitos ( $\times 10^3/\text{ml}$ ) de perros del grupo 1 y 2 en función de los momentos de evaluación. (FCAV/Unesp-Jaboticabal, 2007).

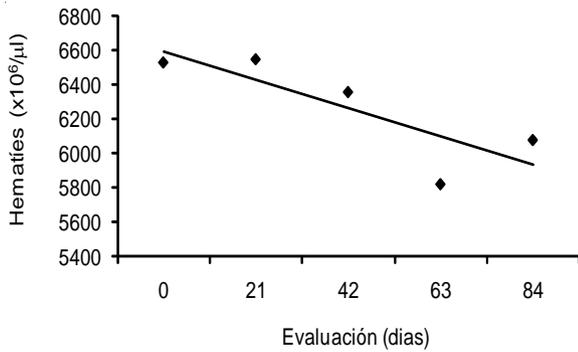
Grupos	Evaluaciones (días)				
	0	21	42	63	84
1	12.72Aa	6.90Ba	9.22ABa	9.40ABa	8.42ABa
2	8.45Aa	9.17Aa	10.17Aa	8.42Aa	12.05Aa

Medias seguidas de la misma letra minúscula en las columnas y mayúscula en las líneas no difieren significativamente entre sí, por el test de Tukey ( $p > 0.05$ ).

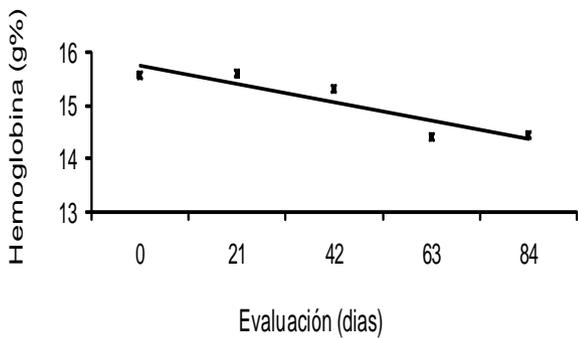
**Tabla 2.** Valores medios del número de hematíes ( $\times 10^6/\text{ml}$ ), del nivel de hemoglobina (g%), del hematocrito (%) y del número de leucocitos ( $\times 10^3/\text{l}$ ) de perros de los grupos 1 y 2, en función de los momentos de evaluación (FCAV/Unesp-Jaboticabal, 2007).

Evaluaciones	Hematíes	Hemoglobina	Hematocrito	Leucocitos
0	6.53a	15.56a	45.24a	10.58a
21	6.54a	15.58a	45.80a	8.03a
42	6.35ab	15.30a	44.77a	9.70a
63	6.07ab	14.40a	39.34b	8.91a
84	5.81b	14.44a	41.70ab	10.23a
Test F	5.64**	3.14*	6.00**	1.72NS
DMS	553.2	3.39	4.69	4267.21

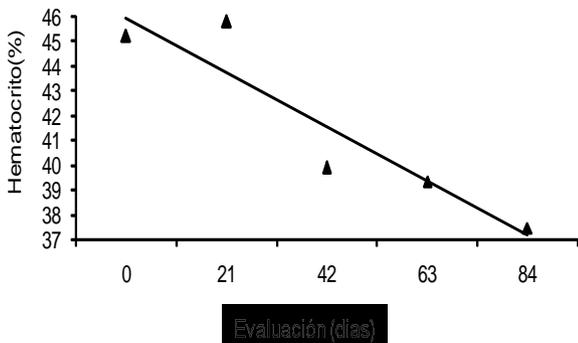
NS: no significativo ( $p > 0.05$ ); \*, \*\*: significativo ( $p < 0.05$  y  $p < 0.01$ , respectivamente). Medias seguidas de la misma letra minúscula en las columnas, no difieren significativamente entre sí, por el test de Tukey ( $p > 0.05$ ).



**Figura 1.** Representación gráfica de los valores medios del número de hemáticos (x10<sup>6</sup>/ml) de perros, de los grupos 1 y 2 (FCAV/Unesp - Jaboticabal, 2007).



**Figura 2.** Representación gráfica de los valores medios de la concentración de hemoglobina en perros, dentro de los grupos 1 y 2 (FCAV/Unesp - Jaboticabal, 2007).



**Figura 3.** Representación gráfica de los valores medios de la concentración de hematocrito en perros, dentro de los grupos 1 y 2 (FCAV/Unesp - Jaboticabal, 2007).

## DISCUSIÓN

Los episodios eméticos y diarreicos presentados por los animales del grupo 1 (con cisplatina) pueden ser atribuidos a la no selectividad de la cisplatina por las células neoplásicas, causando lesión en la mucosa gastrointestinal (11). El hecho de que dos animales del grupo 1 hubieran presentado episodios eméticos en las primeras 24 horas posteriores a las sesiones de quimioterapia, posiblemente se debieron a la administración preventiva de clorhidrato de metoclopramida a dosis de 2mg/kg, actuando así, como antagonista de los receptores 5-HT<sub>3</sub> (25).

Los signos clínicos de hiporexia y subsiguiente pérdida de peso presentados por los animales tratados con cisplatina pueden ser explicados por la inflamación secundaria del epitelio oral, mucosa gástrica y criptas del epitelio intestinal (7).

Al comparar los resultados del hemograma de los animales del grupo 1 (con cisplatina) con los del grupo 2 (sin cisplatina) se verificó que no ocurrieron alteraciones hematológicas que pudieran ser atribuidas al protocolo utilizado. Estos resultados están de acuerdo con las citaciones de Bonassa (18) con respecto a la discreta mielosupresión de las células progenitoras de la médula ósea durante la fase de descanso (G<sub>0</sub>) del ciclo celular. En esta fase, las células no son intensamente afectadas por los efectos citotóxicos de la cisplatina y consecuentemente los animales no manifiestan signos clínicos de toxicidad.

En el presente experimento se observó que los valores medios del hemograma en animales sometidos a la administración de cisplatina a lo largo de los momentos de evaluación, se presentaron dentro de los parámetros normales. Contrariamente, Hann et al (21) observaron disminución acentuada en el número de leucocitos totales, neutrofilos segmentados y plaquetas cuando utilizaron cisplatina en perros, a dosis de 20mg/m<sup>2</sup>, una vez por semana, durante cinco semanas.

Estos resultados, probablemente, se deben al corto espacio de tiempo entre las administraciones. Dosis superiores a 90mg/m<sup>2</sup> pueden provocar mielosupresión y

comprometimiento del estado clínico del paciente (26)

Otra razón para que los valores del hemograma se mantuvieron dentro de los rangos normales es que el trabajo se realizó con animales clínicamente sanos y la mielosupresión es más agresiva en animales seniles, aquellos que ya fueron sometidos a la quimioterapia previa y animales con desarrollo neoplásico en la médula ósea (19).

Segun O'Keefe y Harris (7) el grado de mielosupresión puede ser influenciado por el mecanismo de acción y por la especificidad al ciclo-celular del quimioterápico. De acuerdo con estos autores, quimioterápicos ciclo-celulares inespecíficos, como la cisplatina, tienden a causar citopénias repentinas, discretas y de rápida recuperación. Estas observaciones pueden justificar los resultados encontrados en el presente experimento en relación a los parámetros hematométricos.

La nefrotoxicidad es el efecto colateral de mayor importancia en los tratamientos quimioterápicos con cisplatina, considerando que el efecto tóxico está relacionado principalmente con la dosis. En este estudio, se utilizó infusión intravenosa de cisplatina, en la dosis de 70mg/m<sup>2</sup>, en intervalos de 3 semanas y fluidoterapia con solución salina

0.9%, en la dosis de 25mL/kg/h (15). Además, se administró furosemida en la dosis de 2mg/kg, por vía intravenosa, 15 m., antes de la infusión de cisplatina. Con los protocolos arriba mencionados se buscó proteger los riñones contra la nefrotoxicidad inducida por la cisplatina lo que coadyuva a mantener los valores hematométricos dentro de los valores normales (27).

La cisplatina diluida en solución con alta concentración de cloruro de sodio no presenta toxicidad renal (15).

Teniendo en cuenta la dosis de 70mg/m<sup>2</sup>, en infusión de 20 minutos, aplicada en cuatro sesiones a intervalos de 21 días, conjuntamente con tres horas de fluidoterapia en la dosis de 25 mL/h, se puede concluir que el número de sesiones de quimioterapia aumenta el riesgo de disminución de los valores del hemograma. Que el protocolo utilizado en este experimento no alteró significativamente los valores del hemograma.

### Agradecimientos

A la Universidad de Nariño por el apoyo brindado. Al personal del Servicio de Oncología, por el intercambio de experiencias académico – profesionales.

## REFERENCIAS

1. Antunes LM, Bianchi ML. Antioxidantes da dieta como inibidores da nefrotoxicidade induzida pelo antitumoral cisplatina. Rev Nutri Campinas 2004; 17(1):89-96.
2. McKnight JA. Principles of chemotherapy. Clin Tech in Small Animal Practice 2003; 18(2):67-72.
3. Wallace BM. Câncer drug pharmacology and clinical experience. In: Cancer in dogs and cats. China: Teton NewMedia, 2002.
4. Kochevar DT, Mealey KM. Principles of cancer chemotherapy. Vet Med 1997; 92(4):339-349.
5. Barger AM, Grindem CB. Hematologic abnormalities associated with cancer therapy. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC. Schalm's Veterinary Hematology. 5 ed. Canada: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
6. Schaeppi U, Heyman IA, Fleischman RW, Rosenkrantz H, Ilievski V, Phelan R, Cooney DA, Ruth D, Davis RD. Cisplatina – dichlorodiammineplatinum (II) (NSC 119875): preclinical toxicologic evaluation of intravenous injection in dogs, monkeys and mice. Tox Appl Pharm 1973; 25:225-230.

7. O'Keefe DA, Harris CL. Toxicology of oncologic drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1990; 20(2):483-504.
8. Ogilvie GK, Moore AS. Managing the veterinary cancer patient. New Jersey: Veterinary learning systems company, 1995.
9. Berg L. Canine Osteosarcoma: Amputation and chemotherapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996; 26(1):111-121.
10. Bradelin HA, Mansour S, Al M. Agentes ameliorating or augmenting the nephrotoxicity of cisplatin. *Food Chem Toxicol* 2006; 44:1173-1183.
11. Dagli MLZ. Agentes Antineoplasicos. In: Spinosa H, Górnaiak SM, Bernardi M M. *Farmacologia aplicada a medicina veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
12. Andrade SF. Terapêutica antineoplásica. En: Andrade SF. *Manual de terapêutica veterinária*. São Paulo: ROCA; 2002.
13. Rodaski S, De Nardi AB. Classificação dos quimioterápicos. En: Rodaski S, De Nardi AB *Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos*. Curitiba: Bio Editora; 2006.
14. Lanore D, Delprat C. Principais drogas. En: Lanore D, Delprat C. *Quimioterapia anticancerígena*. São Paulo: ROCA; 2004.
15. Ogilvie GK. Chemoterapy and the surgery patient: Principles and recent advances. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1998; 13(1):22-32.
16. Lee RH, Song JM, Park MY, Kang SK, Kim YK, Jung JS. Cisplatin-induced apoptosis by translocation of endogenous Bax in mouse collecting duct cells. *Biochem Pharmacol* 2001; 62:1013-1023.
17. Schalm, OM, Jain NC, Carroll EJ. *Veterinary Hematology*. 2ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.
18. Bonassa EMA. Conceitos gerais em quimioterapia antineoplásica. En: Bonassa EMA. *Enfermagem em quimioterapia*. São Paulo: Editora Atheneu, 2000.
19. Hoagland HC. Hematologic complications of cancer chemotherapy. En: Perry MC, Yarbrow JW. *Toxicity of chemotherapy*. Orlando: Grune & Stratton, 1984.
20. Giger U. Oncologic emergencies in small animals. Part I. chemotherapy-related and hematologic emergencies. *Compendium* 1984; 6:689.
21. Hahn KA. Et al. Hematologic changes associated with weekly low-dose cisplatin administration in dogs. *Vet Clin Pathol* 1997; 26(1):29-31.
22. Jain NC. *Essentials of veterinary hematology. Comparative hematology of common domestic animals*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993.
23. Thrall MA. *Hematologia e bioquímica clínica veterinária*. São Paulo: Roca; 2007.
24. Beiguelman BA. Análise de variância. En: Beiguelman BA. *Curso practico de Bioestatística*. Ribeirão Preto: FUNPEC - Editora; 2002.
25. Morrow GR, Hickok JT, Rosenthal SN. Progress in reducing nausea and emesis. *Cancer* 1995; 76(3):343-357.
26. Dernell WS, Rodney CS, Withrow SJ. Tumors of the Skeletal System. En: Withrow SJ, MacEwen EG. *Small animal clinical oncology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001.
27. Martins MR, Daleck CR, Carvalho MB, Calado EB, Ziliotto L, Da Silva FMM. Avaliação dos efeitos de dois protocolos para administração de cisplatina sobre a função renal de cães. *Acta Cir Bras* 2003; 18(4):314-319.