

**OPCION DE GRADO PARA TÍTULO DE MEDICO VETERINARIO: MONOGRAFÍA DE
DIPLOMADO EN DERMATOLOGÍA VETERINARIA**

**MASTOCITOMA CUTÁNEO EN CANINOS: UNA ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO
CLINICO Y TERAPEUTICO**

Estudiante:

Jeison Esteban Arsimendi Rivera

Docente tutor:

Wendie Oriana Roldan Villalobos

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA AGRARIA DE COLOMBIA

Facultad De Medicina Veterinaria

2024-1

Bogota D.C

TABLA DE CONTENIDO

<i>ÍNDICE DE FIGURAS</i>	3
<i>ÍNDICE DE TABLAS</i>	3
<i>INTRODUCCIÓN</i>	4
<i>I. OBJETIVOS</i>	7
Objetivo General	7
Objetivos específicos	7
<i>II. MARCO DE REFERENCIA</i>	8
2.1. Historia de los Mastocitos	8
2.1. Biología de los mastocitos.....	8
2.2. Desarrollo y origen de los mastocitos	10
2.3. Morfología y características de las células de Mast	11
2.4. Funciones de los Mastocitos.....	13
2.5. Epidemiología del mastocitoma cutáneo en perros	15
2.6. Presentación del mastocitoma cutáneo en perros	16
2.7. Diagnóstico del mastocitoma cutáneo en perros	17
<i>III. RECURSOS Y MATERIALES</i>	37
3.1. Proceso metodológico	37
3.2. Criterios de inclusión y exclusión	39
<i>IV. CONCLUSIONES</i>	40

V. BIBLIOGRAFÍA.....	42
-----------------------------	-----------

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.....	12
Figura 2.....	15
Figura 3.....	21
Figura 4.....	22
Figura 5.....	24
Figura 6.....	30
Figura 7.....	28
Figura 8.....	38

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.....	35
---------------------	-----------

INTRODUCCIÓN

La proliferación neoplásica de los mastocitos también conocida como mastocitoma (MCT), es considerada como la neoplasia cutánea de mayor frecuencia en caninos, representando actualmente el 28,8% de todos los cánceres de la piel en perros.

Como médicos veterinarios enfocados en pequeñas especies, es necesario contar con los conocimientos necesarios para abordar esta patología, teniendo en cuenta que, de acuerdo a estudios retrospectivos, esta patología se ha convertido en un reto en la práctica clínica diaria, debido a que las características del cuadro clínico son muy variables, haciendo difícil para los médicos proporcionar un diagnóstico preciso a los propietarios y conduciendo, en ocasiones a dificultades en el tratamiento efectivo y el pronóstico preciso. (Yale y otros, 2020; Willman y otros, 2021).

Esto se debe a que el MCT puede confundirse fácilmente con otras patologías dermatológicas, y se estipula que uno de cada diez perros que acuden a consulta dermatológica podría presentar MCT. En muchos casos, el médico veterinario no cuenta con el conocimiento para identificar apropiadamente el tumor, por lo cual no se realiza una estadificación del mismo y dificulta el debido abordaje de esta neoplasia cutánea (González y otros, 2020).

En la práctica veterinaria se pueden presentar casos en los que el tratamiento del MCT puede resultar muy difícil, debido a que la presentación clínica es muy variable, por ello, se requiere de la inclusión de un diagnóstico diferencial que permita orientar adecuadamente sobre el grado del tumor y con ello, establecer el protocolo terapéutico y el tratamiento adecuado en beneficio del canino y para la tranquilidad de su tutor (Jiménez, 2016)

El desarrollo de esta patología se ha reportado en diferentes razas, sexos y edades describiendo una presentación entre los 8 a 14 años. Entre las razas con predisposición, se

reportan mestizos, Bóxer, Bulldog, Boston Terrier, Labrador dorado, Cocker Spaniel, Shar Pei y Golden Retriever bóxer y labradores, presentando en épocas recientes, una mayor prevalencia en su presentación clínica, alcanzando 7 a 21% en caninos (Takeuchi y otros, 2013; Heredia y otros, 2015; Melo y otros, 2022; Olivares-Muñoz, y otros, 2023).

La principal dificultad en el diagnóstico del mastocitoma es su comportamiento patológico altamente variable, mostrando en algunos casos, un crecimiento lento, que puede ser tratado con cirugía escisional y, en otras ocasiones, un crecimiento rápido, con capacidad para hacer metástasis de los linfonodos regionales o hacer metástasis en ganglios linfáticos y sitios distantes (Pierini y otros, 2019)

Todo esto define al MCT como una enfermedad de alta complejidad, marcada por su variabilidad clínica y biológica, presentándose de diferentes formas en la piel del canino, lo cual enfatiza en la necesidad de desarrollar estudios para identificar su etiología. En la mayoría de los casos, el diagnóstico puede realizarse mediante una biopsia, aunque puede ser necesaria la aplicación de pruebas moleculares como pcr o inmunohistoquímica, para una caracterización completa (Vascellari y otros, 2013; Yale y otros, 2020; Olivares-Muñoz, y otros, 2023).

Rodríguez y otros, (2023), reportan que el 75% de los casos de MCT tienen mayor presentación en las zonas del tronco y las extremidades, mientras que un menor porcentaje (25%) se describen en la cara, el cuello, la cabeza, la región perianal y el escroto. En estadios subclínicos o de bajo grado, se presentan lesiones en tronco (tórax y abdomen), pero con una clara diferencia a favor de las extremidades posteriores vs las anteriores.

La falta de protocolos estandarizados, terapias específicas y factores pronósticos claros, junto con la variabilidad en las respuestas al tratamiento, impacta negativamente en la calidad de vida de los pacientes caninos. Estos escenarios nos impulsan a obtener información científica

relevante y de calidad, haciendo necesario realizar una recopilación de diferentes estudios científicos, con el fin de generar un análisis de la información obtenida que le permita al clínico de pequeños animales contar con herramientas para caracterizar con más precisión esta neoplasia cutánea, y así lograr un mejor manejo y abordaje clínico, diagnóstico y terapéutico, con el fin de mejorar la gestión clínica, explorar terapias innovadoras y contribuir al bienestar a largo plazo de los pacientes afectados por MCT (Horta y otros, 2018).

El objetivo del presente trabajo es presentar una revisión de literatura, incluyendo fuentes bibliográficas verificadas y de calidad, sobre el mastocitoma cutáneo en caninos, haciendo énfasis en su patogénesis, aspectos clínicos, métodos diagnósticos, opciones terapéuticas y factores pronósticos.

I. OBJETIVOS

Objetivo General.

Desarrollar una revisión de literatura incluyendo la patogénesis, características clínicas, métodos de diagnóstico, opciones terapéuticas y factores pronósticos del mastocitoma cutáneo en caninos.

Objetivos específicos.

1. Describir la patogénesis del mastocitoma cutáneo en caninos.
2. Definir las manifestaciones y características clínicas del mastocitoma cutáneo en caninos.
3. Establecer las técnicas diagnósticas apropiadas para el abordaje del mastocitoma cutáneo canino.
4. Analizar las opciones terapéuticas y los factores pronósticos del mastocitoma cutáneo canino.

II. MARCO DE REFERENCIA

2.1. Historia de los Mastocitos

Los mastocitos fueron descubiertos por Paul Ehrlich a finales del siglo XIX como células que se teñían con la anilina y que poseían unos gránulos metacromáticos en su citoplasma. Debido a su aspecto, su descubridor las llamó “Mastzellen” (en alemán, bien alimentadas) ya que pensaba que sus gránulos eran restos de un proceso fagocítico de alimentos que tomaban del tejido donde se encontraban (Zhang y otros, 2016)

A partir de ese momento, los mastocitos se han encontrado en prácticamente todos los grupos de vertebrados, incluidos algunos grupos de peces. Por ello son células filogenéticamente antiguas con un papel protector que se ha mantenido hasta las especies de cordados más recientes, permaneciendo indiferenciadas en sangre (Zhang y otros, 2016)

2.2. Biología de los mastocitos

Para Zhang y otros, (2016), los mastocitos son células que se originan de células hematopoyética ubicadas en la médula ósea, las cuales, luego de su formación, migran hasta los tejidos conectivos a través del torrente sanguíneo como células pluripotenciales denominadas “CD34”, en donde maduran y cumplen funciones relacionadas con el sistema inmunitario.

Es importante destacar que según lo descrito por Zhang y otros, (2016), la maduración y diferenciación de este tipo de células es provocada por señales locales del tejido, indicando de igual forma que las señales de mayor importancia para su diferenciación provienen de los fibroblastos, las células endoteliales y las células reticulares.

Tomando en cuenta lo anterior, no todas las células mast que abandonan la sangre se diferencian, quedando algunos mastocitos indiferenciados como células de reserva, siendo el

factor de células madre el responsable de regular su proliferación, diferenciación y supervivencia (Zhang y otros, 2016)

En este sentido, la identificación de mastocitos en el torrente sanguíneo es rara y se considera anormal, a pesar de que estas células se encuentran presentes en distintos órganos y tejidos en distintas especies animales, con mayor concentración en la piel, pulmones y tracto gastrointestinal, y esto se debe a que dichos órganos tienen contacto primario con antígenos externos (Zhang y otros, 2016). Según esta publicación, una pequeña porción de los mastocitos puede encontrarse también en los ganglios linfáticos, en la región paracortical (linfocitos T).

Tomando en cuenta lo anterior, los precursores de los mastocitos tienen como principal fuente la médula ósea. Estos se encuentran en tejido conectivo, caracterizándose por tener en su interior sustancias como la histamina, la heparina, enzimas proteolíticas, factores de crecimiento, citosinas y metabolitos del ácido araquidónico. El proceso de maduración se ve influenciado por condiciones micro ambientales propias del tejido local, participando diversas citoquinas, tales como el factor de células madre (SFC) (Heredia y otros, 2015).

El factor de células madre (SCF) tiende a mejorar la desgranulación de los mastocitos y la producción de inmunoglobulina E (Ig E) mediante el entrecruzamiento de sus receptores de superficie de alta afinidad por IgE, sin embargo, no induce la des granulación por sí solo, ya que este actúa a través de receptores de tirosina quinasa. Igualmente, se demostró que la neurotrofina-3 promueve la maduración de los mastocitos, esto dependiendo de su ubicación, la etapa de maduración o la especie. Los mastocitos expresan diferentes tipos y niveles de antígenos y receptores de superficie, algunos de los cuales participan en la activación y otros en el reconocimiento celular (Hanes, y otros, 2021).

Los mastocitos secretan numerosos mediadores vasoactivos y proinflamatorios. Entre ellas se describen moléculas preformadas como son: histamina, serotonina, TNF, quininas y proteasas almacenadas en gránulos secretores. De la misma manera, los leucotrienos (LT), las prostaglandinas y el factor activado por plaquetas (PAF) se sintetizan durante la activación de los mastocitos a partir del ácido araquidónico liberado por la acción de las fosfolipasas (Hanes, y otros, 2021).

2.1. Desarrollo y origen de los mastocitos

Se describe una similitud funcional y morfológica con los basófilos por Zhang y otros, (2016), se pensaba inicialmente que se originaban a partir de estas células o de un progenitor mielóide común. Sin embargo, ya en 1977, se demostró que los mastocitos parecen provenir a partir de precursores de células madre hematopoyéticas que se encuentran en la médula ósea.

Por otro lado, la diferencia con los basófilos es que los mastocitos abandonan la médula ósea como células inmaduras no granulares, (morfológicamente son leucocitos granulocíticos) por lo que hay una gran cantidad de células progenitoras circulando en la sangre, aunque también se encuentran células progenitoras en los ganglios linfáticos y otros tejidos. Estas células progenitoras están morfológicamente indiferenciadas.

Los mastocitos progenitores circulantes abandonan el torrente sanguíneo y migran al tejido conjuntivo para madurar y realizar su función. La inducción de su diferenciación se da por señales locales del tejido, que parecen provenir de los fibroblastos, células endoteliales y células reticulares. No todas las células precursoras que abandonan la sangre se diferencian, sino que algunos mastocitos indiferenciados pueden permanecer en los tejidos en estado de células de reserva (Zhang y otros, 2016).

2.2. Morfología y características de las células de Mast

Los mastocitos son células redondas a poligonales de aproximadamente tres veces el tamaño de un neutrófilo (8-20 micrómetros). Poseen un núcleo redondo a ovalado y pueden estar aislados con bordes visibles o estar tan juntos que los bordes no pueden apreciarse.

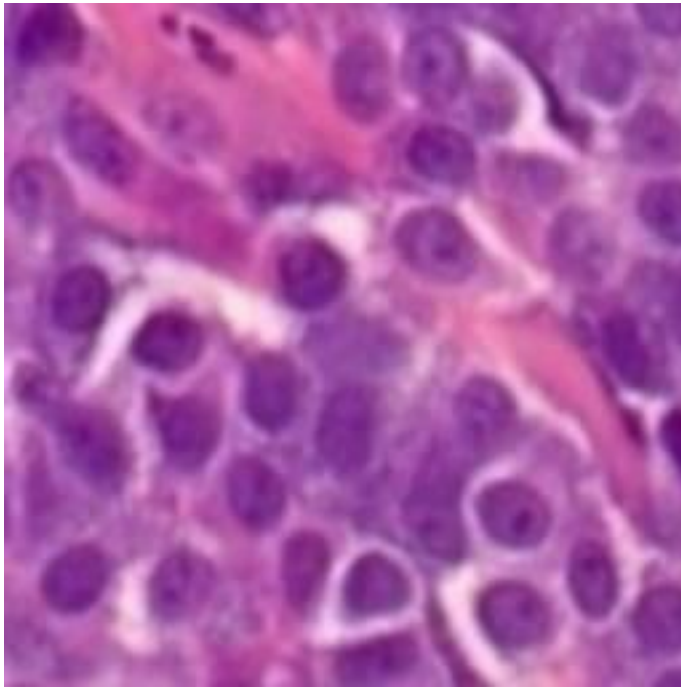
Vistos desde un microscopio electrónico, los mastocitos presentan microvellosidades o pliegues ondulados sobre la superficie de sus células, además, en su citoplasma poseen pocas mitocondrias, perfiles de retículo endoplasmático cortos y numerosos ribosomas libres. Sus gránulos secretores se encuentran rodeados de membrana y su contenido muestra un aspecto diferenciado, dependiendo de la especie y de su contenido, en este sentido, su interior puede mostrar diferentes patrones, observándose en algunos casos un patrón homogéneo y en otros cristalino, particulado, hilachado o con una combinación de varios (Zhang y otros, 2016).

Los mastocitos son la principal fuente de histamina, un potente vasodilatador importante durante el inicio de la inflamación, siendo la razón por la cual son más numerosas alrededor de los pequeños vasos sanguíneos. Como los eosinófilos, son más predominantes en los sitios donde tienen “contacto” con el exterior, tales como los tejidos conectivos (vasos sanguíneos y nervios), la piel, el tracto respiratorio y el tracto gastrointestinal (Sammarco, y otros, 2019).

Los mastocitos contienen dentro de su citoplasma moléculas vasoactivas como la heparina, la histamina, citoquinas y leucotrienos, los cuales actúan como mediadores en diferentes situaciones, entre las que se puede contar la permeabilidad vascular, la vasodilatación, el prurito, en mecanismos anticoagulantes y en la activación de eosinófilos y neutrófilos. Estas células desempeñan un papel importante en el microambiente de los tumores cancerígenos, al estimular citocinas proangiogénicas y facilitar la vascularización del tumor y su crecimiento (Sammarco, y otros, 2019; Delgado-López y Moreno-Babilonia, 2020)

Figura 1.

Citohistopatología de masa dérmica en axila de perro.



Tomado de: Hosseini y otros, (2014).

Nota: En la imagen se aprecia un tumor de mastocitos de grado III, según la clasificación de Patnaik, se describen células altamente pleomórficas con un índice mitótico elevado, anisocariosis e infiltración de la dermis, Tinción con hematoxilina y eosina, Objetivo: 40×.

La imagen A se hizo una tinción con hematoxilina y eosina, en la imagen B se visualiza con una solución de Wright-Giemsa. Desde el punto de vista histopatológico C y D, se observa la presencia de eosinófilos y, a un aumento significativo, células con gránulos metacromáticos citoplasmáticos, así como células neoplásicas que muestran comportamiento agresivo, alta celularidad, pleomorfismo celular y varios patrones morfológicos. Los eosinófilos se encuentran principalmente en la periferia de la masa.

2.3. Funciones de los Mastocitos.

Para Sammarco, y otros, (2019) y Espinoza y otros, (2019), los mastocitos tienen funciones diversas, entre las cuales se puede mencionar:

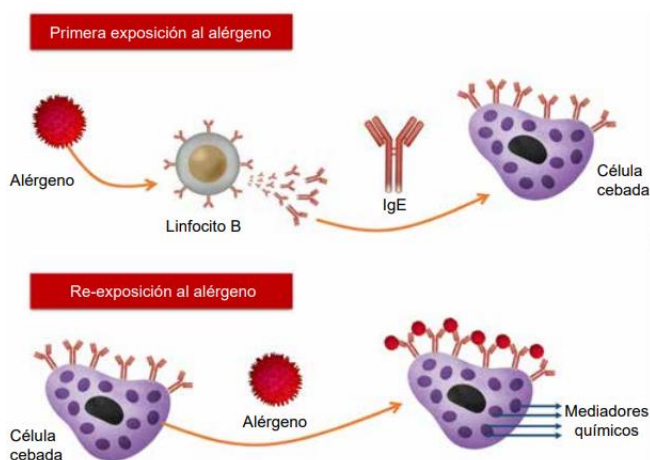
- **Inmunidad innata.** Regulada por los mastocitos que se encuentran en el tejido conectivo de la piel actúan a modo de “vigilantes”, defendiendo al organismo de diferentes patógenos, a partir del uso de una gran variedad de receptores en su superficie, que pueden interactuar con los microorganismos y activar la respuesta defensiva (Espinoza y otros, 2019)
- **Inmunidad adquirida.** Los mastocitos tienen capacidad para fagocitar, procesar y captar antígenos, pudiendo modular el crecimiento y promover el reclutamiento de linfocitos, siendo capaces de activar macrófagos y linfocitos a partir de la secreción de citosinas y quimosinas (Espinoza y otros, 2019).
- **Alergias.** Existe una gran diversidad de células que participan en los mecanismos de respuesta alérgica del organismo, siendo un ejemplo de ellas los mastocitos, por su participación como efectores iniciales al reconocer al agente causal de la alergia por medio de los receptores Fc-IR y liberar numerosas sustancias que incluyen enzimas y mediadores primarios y secundarios, tales como la heparina, la histamina (primarios), las prostaglandinas y los leucotrienos e interleucinas (secundarios). A partir de la liberación de los mediadores se favorecen los mecanismos proinflamatorios, se activan las plaquetas, los eosinófilos y neutrófilos, además de aumentar la permeabilidad de las paredes vasculares y se induce la contracción muscular en las vías respiratorias. Las reacciones alérgicas pueden tener efectos locales, por ejemplo, en la rinitis (mucosa

nasal), o pueden ser generales, en cuyo caso se produce un choque anafiláctico (Espinoza y otros, 2019).

- Reparación de tejidos dañados. El proceso de reparación tisular debería conducir al restablecimiento de la estructura y funcionamiento normal del tejido después del daño, sin embargo, hay ocasiones en las que la reparación esta alterada dando como resultado fibrosis tisular.
- Angiogénesis o formación de nuevos vasos sanguíneos y producción de factores angiogénicos de crecimiento. Entre las células que promueven la angiogénesis se encuentran los fibroblastos, linfocitos T, células plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos, y los mastocitos (Espinoza y otros, 2019).
- Regulación de función tisular. Por su ubicación en el epitelio intestinal, los mastocitos regulan actividades como la secreción de agua y electrolitos, además del flujo sanguíneo, vasoconstricción, permeabilidad endotelial, motilidad intestinal, percepción del dolor, flujo de células en el tejido y la actividad celular de neutrófilos, eosinófilos y linfocitos.
- En la figura 2 se describen los efectos de la activación de los mastocitos en los seres vivos ante un alérgeno, según Espinoza y otros, (2019)

Figura 2.

Efecto de la activación de los mastocitos (células cebadas).



Nota: Esta figura describe los procesos de respuesta posteriores a la activación del mastocito como estrategia de defensa frente a la presencia de un alérgeno

Tomado de: Espinoza y otros, (2019)

2.4. Epidemiología del mastocitoma cutáneo en perros

De acuerdo con Nardi y otros, (2022), el MCT es reconocido como uno de los tumores cutáneos más comunes en perros. Estudios realizados recientemente en Brasil, describen una incidencia desde el 20,9% al 22,4%, lo cual sugiere que esta es la segunda neoplasia maligna más común en caninos, después de los tumores mamarios. Las razas con mayor predisposición a manifestar esta patología, según Smiech, y otros, (2017) son: Bóxer, Bull terrier, Bulldog Francés, Labrador dorado, Sabueso, Sharpei y Dachshund. Dentro de este grupo algunas razas como el Pug y el Bóxer tienen una mayor probabilidad de desarrollar tumores con características menos agresivas, mientras que los Sharpei son más propensos a desarrollar tumores de características agresivas.

Por otro lado, las razas de perros que presentan un menor riesgo de desarrollar MCT, incluyen: Pastor Alemán, Chihuahua, Caniche, Yorkshire Terrier y Cocker Spaniel.

El MCT puede expresarse en caninos de cualquier edad, aunque su detección es más común a partir de los 8 años de edad, siendo los órganos más afectados el tronco y la zona perineal, seguidos de las extremidades, observándose con menor frecuencia en cabeza y cuello (Smiech, y otros, 2018; Nardi y otros, 2022; Olivares-Muñoz, y otros, 2023).

2.5. Presentación del mastocitoma cutáneo en perros

Teniendo en cuenta que la presentación clínica, el curso y el pronóstico del mastocitoma en caninos, varía según el sitio anatómico, el grado y la etapa de la enfermedad, se debe incluir en la lista de diagnósticos diferenciales de cualquier masa cutánea (Willman, y otros, 2021).

La apariencia clínica observada, al ser muy variable, puede presentarse de forma similar a numerosas lesiones cutáneas, de etiología tumoral o no, su aspecto puede ser eritematoso, edematoso, de crecimiento rápido y ulcerado, con o sin lesiones satélites, de igual forma se puede generar una reacción inflamatoria local e incluso generar signos paraneoplásicos.

En algunos casos, los caninos afectados pueden presentar signología gastrointestinal, derivada de la naturaleza pro inflamatoria de los componentes de los gránulos de este tipo de células mastocíticas (histamina, heparina, proteasas) (Clemente y Naranjo, 2018; Mujica, Bustamante, Bascuñan, & Sanhueza, 2021)

El mastocitoma en el perro se desarrolla con mayor frecuencia en la dermis y el tejido subcutáneo, siendo las zonas troncales y el área perineal (50%) las más comunes, siendo el segundo lugar de mayor afectación, los órganos hematopoyéticos (nódulos linfáticos, bazo, médula ósea e hígado) (Clemente y Naranjo, 2018; Olivares-Muñoz, y otros, 2023). Un 10% de los casos de mastocitoma se localizan en cuello y cabeza, un 11% de los casos son múltiples y en el 6,3% de los casos el mastocitoma se presenta como un tumor primario en la zona gastrointestinal, hígado y bazo. Estas formas múltiples son más frecuentes en la raza Bóxer

(Clemente y Naranjo, 2018; Willman, y otros, 2021; Brown y otros, 2022; Olivares-Muñoz, y otros, 2023).

En muchos casos (especialmente en los mastocitomas pobremente diferenciados o de grado histológico II y III) se logra evidenciar metástasis en los ganglios linfáticos regionales, también pueden estar involucrados ciertos órganos: hígado, bazo medula ósea y en sangre; Otras formas de diseminación relacionadas con los MCT son la mastocitemia (cuando hay mastocitos en sangre periférica) y la leucemia mastocítica (cuando hay proliferación exacerbada y descontrolada de mastocitos en médula ósea). Las metástasis pulmonares en este tumor son excepcionales. Las localizaciones extracutáneas sin representación en piel son raras (Dodd y otros, 2016; Vicario y Freixa, 2018).

2.6. Diagnóstico del mastocitoma cutáneo en perros

Para Kuipel y Camus, (2019), la mayor parte de los mastocitomas pueden ser diagnosticados con precisión mediante el aspirando con aguja del tumor, cuya tinción permite identificar los gránulos intracelulares característicos (azul oscuro a púrpura) en las células mast. Sin embargo, para diferenciar los mastocitomas cutáneos de los subcutáneos se requiere realizar una biopsia. En la opinión de estos autores, la clasificación citológica puede ayudar con las decisiones clínicas iniciales, mientras que la clasificación histológica mediante, el sistema de 2 niveles, proporciona un mejor enfoque para identificar los MCT de alto grado, indicando que la combinación de la clasificación histológica con el análisis de las regiones organizadoras del nucléolo argirófilo (AgNORs), así como el análisis de la expresión del Ki67 KIT y la detección de mutaciones en los exones 8 y 11, permiten llevar a cabo un evaluación pronóstica más

detallada, siendo el grado del tumor, lo que determina el pronóstico general de la mascota. Esto se debe a que los MCT de bajo grado con un índice AgNORxKi67 bajo, presenta bajo riesgo de recurrencia local, independientemente de la limpieza de los márgenes quirúrgicos.

Con respecto a la evolución de la enfermedad, de Stefanello, y otros, (2015), indican que su capacidad de metástasis depende del grado histológico del tumor, siendo los tumores de alto grado más propensos a hacer metástasis. Los procesos metastásicos inician en los ganglios linfáticos locales y a continuación, pueden extenderse los órganos viscerales como el bazo, corazón, riñones y otras zonas de la piel (múltiples nódulos cutáneos), siendo necesaria la integración de técnicas de diagnóstico diferentes que permitan la detección de metástasis en los ganglios linfáticos y el grado histológico de los mastocitomas cutáneos.

A continuación, se describen las metodologías de diagnóstico empleadas para la caracterización del mastocitoma cutáneo.

Análisis citológico.

Debido a su morfología, los mastocitos son células sencillas de reconocer, por tratarse de células grandes a menudo redondeadas u ovals con un diámetro que oscila entre los 8 a 20 μm , alcanzando hasta tres veces el tamaño de un polimorfonuclear neutrófilo. El núcleo es bastante pequeño, redondeado y basófilo, de posición central o paracentral y con frecuencia se encuentra oculto por la gran cantidad de gránulos citoplasmáticos que adquieren intensa coloración con colorantes básicos. Los mastocitos también pueden poseer numerosas proyecciones llamadas pseudópodos que pueden entrelazarse con otras células (Junginger, y otros, 2016).

A pesar de que el estudio histopatológico es la mejor forma de estimar el grado de diferenciación del mastocitoma, Junginger, y otros, (2016).indican que, con un poco de experiencia en el campo de la citología, se puede orientar y apoyar el diagnóstico, debido a que las pruebas histológicas y citológicas son compatibles.

Para Junginger, y otros, (2016), la estimación del grado de diferenciación citológico del mastocitoma cutáneo puede basarse en los siguientes criterios:

- Cantidad y tamaño de los gránulos (bien granulados, poco granulados, mixto).
- Presencia o ausencia de pleomorfismo nuclear (núcleos no redondos).
- Presencia o ausencia de figuras mitóticas.
- Presencia o ausencia de células bi o multinucleadas.
- Presencia o ausencia de cariomegalia (mayor al 50% de variación en el tamaño nuclear).

Junginger, y otros, (2016) y Bae, y otros, (2020) indican que, aplicando estos criterios, es posible definir citológicamente dos grupos:

- Mastocinomas de bajo grado (claramente diferenciados), en los que la mayoría de los mastocitos presentan un gran número de granulaciones, lo que impide apreciar el núcleo; cuando este es visible, en células degranuladas, su tamaño es pequeño, redondo y homogéneo entre diferentes células. En estos casos es habitual la presencia de las células fibroblásticas con características displásicas (Figura 3 A).
- Mastocitomas de alto grado (claramente indiferenciados), en los que la mayoría de los mastocitos presentan un número escaso de gránulos y/o es posible apreciar al menos dos de las atipias nucleares mencionadas en los criterios de clasificación citológica (pleomorfismo, células binucleadas, cariomegalia...) (Figura 3 B).

El examen citológico de un aspirado del tumor cutáneo - subcutáneo empleando aguja fina o a partir de linfadenopatías satélites es generalmente suficiente para realizar el diagnóstico previo a la cirugía (Horta y otros, 2018).

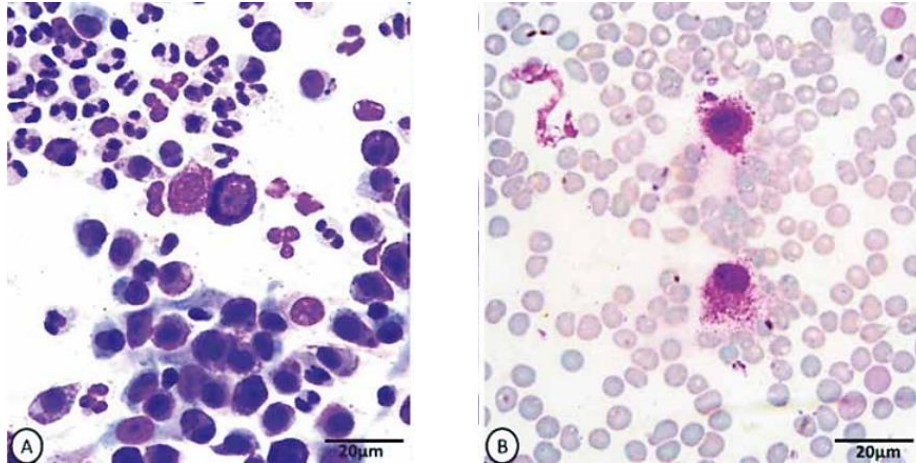
Los criterios de estadificación buscan establecer si el MCT es de alto o bajo grado, siendo la combinación entre las clasificaciones de Patnaik y Kiupel la mejor opción para optimizar el diagnóstico, según Rinaldi, y otros, (2022). Estos autores también refieren que un estudio de estadificación debe incluir una base de datos de laboratorio, exámenes de aspirado con aguja fina de los ganglios linfáticos y una ecografía del paciente, teniendo en cuenta que, estos grados o estadios clínicos están definidos según el grado de invasión en la dermis, los signos sistémicos que presenta el paciente, y el grado de metástasis que pueda tener en órganos adyacentes y ganglios regionales.

En este sentido, la citología con aguja fina es la base de la investigación diagnóstica del MCT y a menudo es llevada a cabo durante la consulta inicial, logrando el diagnóstico correcto en el 92-96% de los casos. Generalmente se realiza la recolección de tejido con aguja fina, con o sin aspiración (Nardi y otros, 2022).

En la Figura 3, se puede apreciar la apariencia citológica de del mastocinoma en diferentes tejidos afectados

Figura 3.

Identificación Citológica del Mastocitoma



Nota: Esta Figura muestra el aspecto citológico de tejidos de un canino afectados por un tumor mastocitario cutáneo en proliferaciones tegumentarias (A) y otro de un frotis sobre sangre periférica (B). Ambas fotografías se realizaron empleando tinción de Romanowsky.

Fuente: Modificado de (Dos Santos y otros, 2020)

Clasificación histopatológica

La histopatología se considera el método principal para calcular el comportamiento biológico de los MCT cutáneos y subcutáneos, lo cual es esencial para la toma de decisiones para el tratamiento y pronóstico. El análisis histopatológico correcto depende de la calidad de la muestra recolectada y de las buenas prácticas de embalaje, fijación y envío. (Nardi y otros, 2022). Es importante recordar que las biopsias incisionales no siempre representan estructuras que puedan interferir con la identificación de la piel o sitios subcutáneos y la clasificación y/o identificación de criterios y parámetros de evaluación pronóstica (Nardi y otros, 2022; Cruz y otros 2020).

La clasificación histológica ha sido la herramienta principal para que los patólogos veterinarios evalúen el comportamiento biológico potencial del mastocitoma cutáneo en caninos y se usa comúnmente para el pronóstico y la determinación terapéutica. Los sistemas de clasificación desarrollados por Bostock en 1973 y Patnaik y otros, 1984, son

sistemas de clasificación histológica comunmente utilizados para el pronostico del mastocitoma cutáneos canino (Horta y otros, 2018).

El desarrollo o la clasificación desde el punto de vista histológico se reporta a través de 3 grados de malignidad:

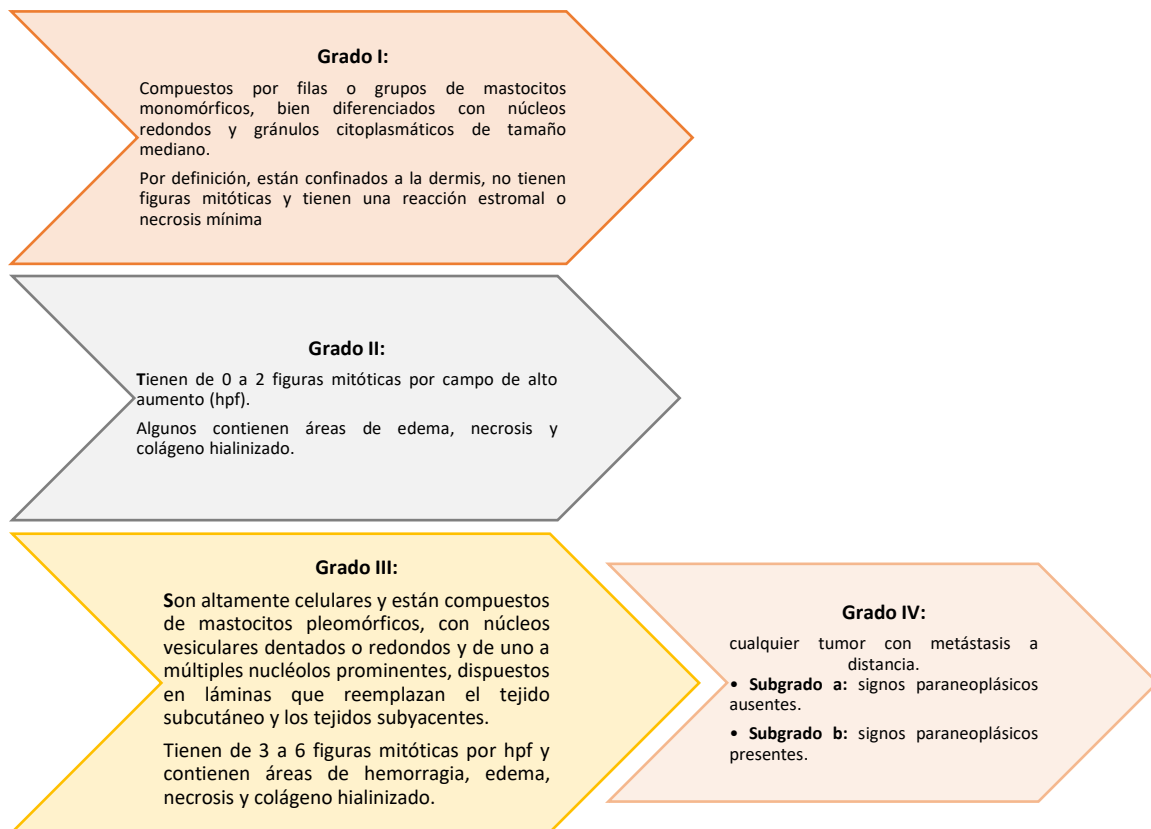
El MCT de grado I se caracterizaron por el predominio de células redondas a ovals, similares a los mastocitos normales, dispuestos en cordones o pequeños grupos celulares, de citoplasma abundante y bien delimitado, con núcleos grandes redondos a ovals y ausencia de figuras mitóticas (Heredia y otros, 2015).

Los mastocitomas de grado II presentan un aumento de la celularidad e invasión del tejido cutáneo. Las células exhiben un mayor pleomorfismo, perdiéndose el detalle celular, con citoplasma moderado a escaso. Igualmente, se observan pocas figuras mitóticas y algunas áreas de necrosis y edema (Heredia y otros, 2015).

En los mastocitomas de grado III se logra visualizar una pérdida casi total del detalle celular. La celularidad es abundante y el tejido está completamente invadido. Todas las células presentan un elevado pleomorfismo. Se observan algunas células multinucleadas y abundantes figuras mitóticas. Asimismo, extensas áreas de necrosis, hemorragia y edema (Heredia y otros, 2015).

Figura 4.

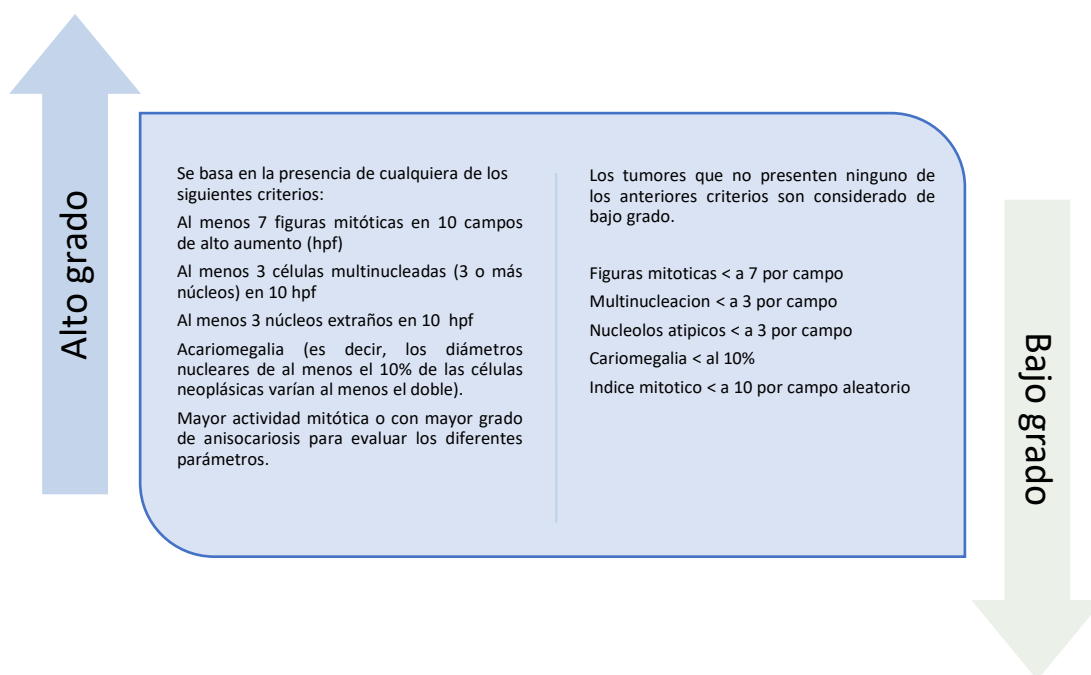
Estatificación histológica de los diferentes grados de mastocitoma cutáneo en caninos según Patnaik (Patnaik et al, 1984).



Nota: En el cuadro se observan los diferentes grados de estadificación según Vicario y Freixa (2018) se basaron en la estadificación patnaik en los cuales se fundamentan en la morfología celular, el índice mitótico, la celularidad, el grado de afectación del tejido y la reacción estromal para la clasificación histológica. Adaptado de: Heredia , Perales , Chavera , y Tabacchi , (2015).

Figura 5.

Grado histológico de MCT según sistema propuesto por Kiupel



Nota: Descripción propuesta por Kiupel en 2011 a la asociación de patólogos, en la cual propone estadificar mediante histopatología el MCT de alto y bajo grado.

Adaptado de: Heredia y otros, (2015)

Es importante destacar que, según Olivares-Muñoz, y otros, (2023), el diagnóstico histopatológico es la herramienta más fiable ante el diagnóstico del mastocitoma cutáneo canino, permitiendo esclarecer el tipo y grado del tumor en base al uso complementario los sistemas de Patnaik y Kiupel, asociados a técnicas complementarias laboratoriales que permitan determinar el comportamiento biológico del mastocitoma cutáneo, entre las cuales se encuentran los métodos de cribado molecular, marcadores de proliferación como: Ki67, AgNORs, PCNA y KIT y la detección de la mutación activa del gen c-KIT mediante rt-PCR.

Algunos estudios han evaluado el uso de marcadores moleculares como el asociado a la mutación del gen c – kit en el MCT cutáneo, obteniendo como resultado una incidencia de hasta 35% en los pacientes con MCT de alto grado. (Thamm, y otros, 2019).

Todos los animales con MCT deben someterse a una estadificación clínica, a partir de un conjunto mínimo de datos, siendo estos: hemograma completo, un panel de química sérica, y aspiración con aguja fina de los ganglios linfáticos regionales. La ecografía abdominal y la aspiración con aguja fina del hígado y el bazo, así como imágenes radiográficas de tórax evaluando los dos pulmones y el corazón, suelen ser también de mucho valor. El pronóstico del MCT siempre debe tener en cuenta esta estadificación clínica (Oliveira y otros, 2020).

Una herramienta de uso reciente para el análisis y estadificación de los mastocinomas son las técnicas inmunohistoquímicas, cuyo uso permite valorar el grado de diferenciación que presentan los tumores para un diagnóstico más acertado (Smiech, y otros, 2018). A continuación se describen las técnicas inmunohistoquímicas empleadas para diagnosticar el mastocitoma cutáneo (Figura 6).

Figura 6.

Principales técnicas inmunohistoquímicas aplicadas en el diagnóstico de mastocitoma cutáneo

<p>Inmunopertinencia asociada al receptor tiosina quinasa (IKT)</p> <ul style="list-style-type: none"> •Uso: Detección de la proteína c-kit asociada a la expresión del mastocitoma canino •Beneficios: 1. Ayuda en la confirmación del diagnóstico de mastocinoma 2. Proporciona información sobre el comportamiento biológico del tumor
<p>Inmunopertinencia para CD117</p> <ul style="list-style-type: none"> •Uso: Detección de comportamiento de mastocitos y células progenitora hematopoyéticas •Beneficio: De gran utilidad en casos de mastocitomas con diferenciación celular atípica
<p>Inmunopertinencia para Triptase y quimasa</p> <ul style="list-style-type: none"> •Uso: Debido a que se producen y almacenas en los mastocitos, permiten identificar cambios en su comportamiento •Beneficio: Ayuda a confirmar la diferencia de los mastocitos en el tumor
<p>Inmunopertinencia para Ki-67</p> <ul style="list-style-type: none"> •Uso: Se trata de un marcador de proliferación celular •Beneficio: Su proceso de tinción permite determinar la tasa de crecimiento del tumor

Fuente: Adaptado de Smiech y otros, 2018

El papel de c-kit en los MCT caninos

El KIT es un receptor del factor de crecimiento superficial, normalmente expresado en mastocitos y codificado por el proto-oncogen c-kit, también llamado CD117. En mastocitos normales, KIT se encuentra en la superficie celular, sin embargo, en los mastocitos neoplásicos, se localiza en el citoplasma (Clemente y Naranjo, 2018; (Azaña y otros, 2015).

El caso particular del Ki-67 es usado para determinar los niveles de proliferación o el número relativo de células activas en ciclo celular, por tratarse de una proteína nuclear que se expresa en todas las fases del ciclo celular y que además se encuentra ausente en células que no se encuentren en multiplicación (Panal, y otros, 2014)

Otras investigaciones como las mencionadas por Gil da Costa, (2015) han estudiado la estructura y función del receptor c-kit, desarrollado mejores marcadores de

pronóstico y terapias dirigidas, principalmente centradas en la inhibición de esta proteína, por su importancia en la biopatología de los MCT, indicando de igual forma que, la activación de este receptor tirosina quinasa (RTK) Conduce a la supervivencia, proliferación y motilidad celular a través de múltiples vías de señalización intracelular, como la vía RAS/proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), la vía PI3-quinasa y la familia de quinasas.

La importancia de la identificación de oncogenes como c-Kit, se refleja en su uso para el marcaje inmunohistoquímico de expresión de tres oncogenes altamente variables en su intensidad y estado de activación, realizado por Thomsom, y otros, (2015), cuyos análisis estadísticos mostraron que la localización celular de KIT, VEGFR2 y c-KIT fosforilados predice una disminución del tiempo de supervivencia, el intervalo libre de enfermedad y una mayor tasa metastásica (Smiech y otros, 2018; (Zhang y otros, 2016).

En este sentido, existen tratamientos que ofrecen mejorar el resultado en los pacientes MCT de alta agresividad, mediante la inhibición de c-kit y otros receptores tirosina quinasas (RTK), tales como Masitinib y toceranib (Gil da Costa, 2015)

Tratamiento del mastocitoma cutáneo

El tratamiento del mastocitoma cutáneo en perros abarca diversas estrategias terapéuticas diseñadas para abordar la complejidad de esta enfermedad. La opción principal suele ser la cirugía, con el objetivo de extirpar el tumor y, cuando es posible, asegurar márgenes limpios para reducir las posibilidades de recurrencia (Upchurch y otros, 2018).

Los tratamientos más comunes, según Bae, y otros, (2020), fueron: la cirugía con quimioterapia adyuvante (69%) y la cirugía combinada, radiación y quimioterapia (14%).

En cuanto al manejo quirúrgico, Nardi y otros (2022) describen el margen lateral proporcional al mayor diámetro del tumor, para tumores menores de 4 cm, y un margen fijo de 4 cm para tumores superiores a este diámetro, manteniendo un margen profundo de al menos un plano fascial, serían los más indicados, recomendándose en fechas posteriores, un margen de seguridad lateral y profundo de 2 cm de un plano fascial, para tumores de grado 1 o 2, con hasta 4 cm de diámetro, lo que proporcionaría un control local eficaz de la neoplasia (Nardi y otros, 2022).

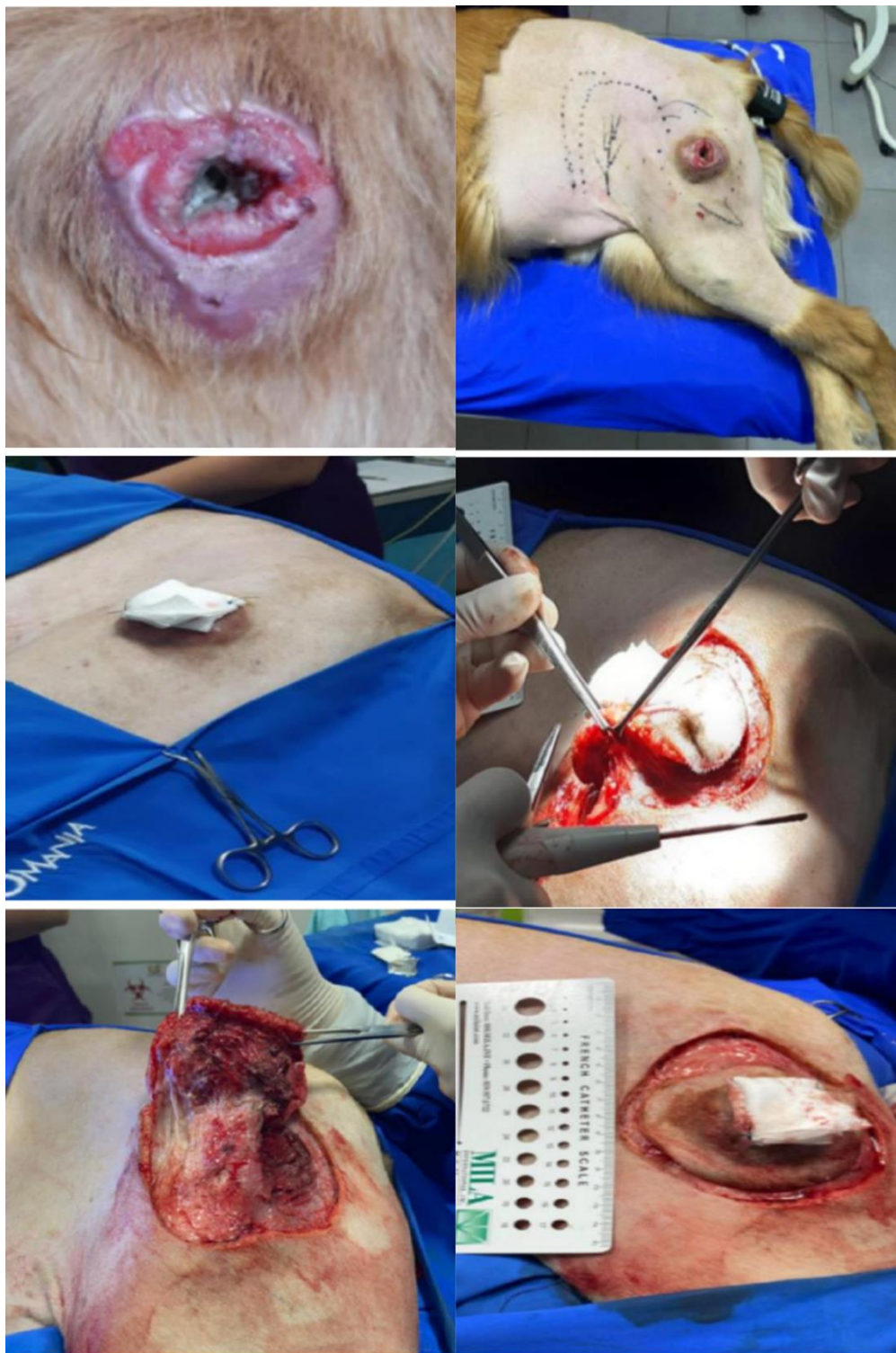
En situaciones donde la cirugía no es posible o para tratar zonas de difícil alcance, la radioterapia se plantea como una opción efectiva. El mastocitoma es muy sensible a la radiación, y numerosos informes indican que la radioterapia fraccionada es un tratamiento complementario eficaz después de cirugías con márgenes incompletos, logrando una curación local que oscila entre el 75% y el 96% de los perros (Garrett, 2014).

El tratamiento en base a quimioterapia es, según investigaciones publicadas por Ruano, (2018) y Upchurch y otros, (2018), es uno de los avances de mayor importancia en el tratamiento del mastocinoma canino, al incluir el uso de los fármacos Inhibidores de la tirosin-quinasa, entre ellos, el Toceranib fosfato y el Masitinib, por su aporte a la ampliación de las opciones terapéuticas disponibles, empleándose en situaciones de mastocitoma de alto grado o en presencia de metástasis (Olsen y otros, 2018)

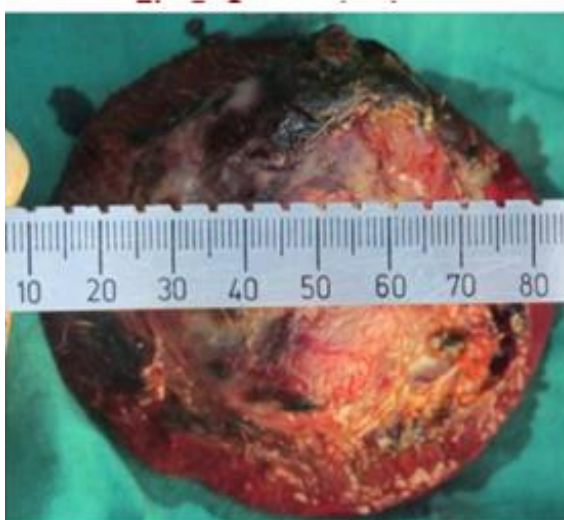
De igual forma, los corticosteroides han demostrado ser eficaces en el tratamiento del mastocitoma, siendo una opción de fácil administración, bajo coste y con efectos secundarios manejables.

Figura 7.

Retiro de masa de Golden Retriever en miembro anterior derecho (MAI) y miembro posterior izquierdo (MPI) y caso clínico de boxer y ablacion quirurgica







Nota: En la imagen se ve la representación quirúrgica de cada paso de la extirpación del tumor con amplios márgenes, en un canino con mastocitoma. Se debe tener en cuenta que debido a la intensa reacción inflamatoria y al hematoma que se produce después de la aspiración con aguja fina, se deben marcar los márgenes del tumor original, protegiendo la transferencia de células neoplásicas, evitando adherencias al musculo se realiza una delimitación aproximadamente de 4 cm.

Tomado de: Pérez y otros (2014). (Perez, Rodriguez , Reyes , & Gongora, 2014)

Las terapias dirigidas, como los inhibidores de tirosina quinasa, han emergido como opciones específicas para casos con mutaciones particulares. La inmunoterapia y terapias de soporte, como el uso de antihistamínicos, también se consideran para aliviar síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente (Upchurch y otros, 2018). El monitoreo continuo, a través de exámenes regulares y pruebas de imagen, es esencial para evaluar la respuesta al tratamiento y gestionar cualquier eventualidad, asegurando así una atención integral y personalizada en cada caso. La colaboración estrecha con un veterinario oncólogo es clave para determinar la estrategia terapéutica más adecuada en cada caso específico (Upchurch y otros, 2018).

La efectividad del tratamiento del mastocitoma cutáneo, curso y pronóstico de la enfermedad pueden estar relacionados con la presencia de mutaciones en el gen c-Kit, el cual codifica una proteína transmembrana que funciona como receptor tirosina quinasa. La mutación más común del gen c-Kit es una duplicación del exón 11, que provoca la activación constitutiva del receptor, facilitando la activación de mecanismos celulares que promueven el crecimiento tumoral (Mujica y otros, 2021).

Para tratar el mastocitoma cutáneo se han desarrollado fármacos que actúan como inhibidores de la tirosina quinasa, como imatinib, toceranib y masitinib, estando estos dos

últimos tratamientos aprobados para su uso en medicina veterinaria y humana. Los resultados obtenidos en el tratamiento de tumores cutáneos de mastocitos de alto grado con imatinib presentan resultados que varían entre remisión parcial, remisión completa y supervivencia de 20 a 47 semanas (Olsen y otros, 2018; Mujica y otros, 2021).

Entre los fármacos de quimioterapia empleados en el tratamiento del mastocitoma de alto grado se encuentran la vinblastina, la prednisolona, la lomustina y los inhibidores de tirosina quinasa antes mencionados (Ruano, 2018; Rodríguez y otros, 2022), describiéndose, recientemente, protocolos eficaces y seguros que combinan vinblastina, prednisona y toceranib (Mujica, y otros, 2021).

Las terapias sistémicas utilizadas como adyuvante al tratamiento quirúrgico están indicadas en casos específicos, que presentan un riesgo intermedio a alto de muerte relacionada con MCT cutáneos, particularmente aquellos en estadio avanzado, como tumores de grado 3 a alto grado con un alto recuento de mitosis. Aunque la clasificación histopatológica se considera el criterio más confiable de valor pronóstico en los MCT, se deben considerar otros factores pronósticos al tomar decisiones sobre quimioterapia, como la actividad proliferativa, la ubicación del tumor y la presencia de múltiples tumores (Nardi y otros, 2022).

La vinblastina se considera el tratamiento inicial para el mastocitoma cutáneo canino, con una dosis de 2,0 mg/m² administrada cada 1 o 2 semanas, con o sin prednisona. Normalmente, la dosis terapéutica se define como cercana a la dosis máxima tolerada para maximizar el efecto citotóxico sobre las células cancerosas.

En los perros, la toxicidad limitante de la dosis de vinblastina se caracteriza por neutropenia, alcanzando su punto más bajo aproximadamente 7 días después de la

administración (Nardi y otros, 2022). La Tabla 1 describe los protocolos normalmente empleados en el tratamiento del mastocitoma

Tabla 1.

Protocolos normalmente usados en el tratamiento de MCT

Protocolo quimioterapéutico	Clasificación histopatológica	Mediana de supervivencia general
Prednisolona y Vinblastina	a. Grado II/II b. Grado III	A. 1374 días B. 800 días
Prednisona y Vinblastina	Grado III y Grado II/Grado alto	904 días
Prednisolona, Vinblastina y Lomustina	Grado II	1359 días
Lomustina y Vinblastina	Grado II/III	336 días

Nota: Con base en diferentes estudios, se proponen diferentes protocolos de manejo para el mastocitoma cutáneo en caninos según el grado de estadificación, para determinar una supervivencia media de vida.

Adaptado de: Nardi y otros, (2022).

Con respecto a los tratamientos antes mencionados, Fiol, (2021), indica que, la radioterapia asociada a la quimioterapia es la mejor alternativa para complementar el tratamiento quirúrgico y Mujica y otros, (2021), complementan esta afirmación indicando que el tratamiento químico debe incluir medicamentos con diferentes mecanismos de acción.

En este sentido es necesario describir los fármacos de mayor uso en la bibliografía consultada, siendo estos:

- **Corticoides:** Para autores como Oliveira, y otros, (2020), estos fármacos han demostrado una gran eficacia, indicándose debido a su efecto para reducir la inflamación y el edema. Puede emplearse como tratamiento preoperatorio para un mejor manejo de los tumores o acompañado de otros fármacos.
- **Vinblastina:** se trata de un agente quimioterapéutico, de conocida acción terapéutica sobre el mastocinoma canino al interrumpir la división celular, inducir apoptosis e

interrumpir los procesos de vascularización tumoral y al combinarse con prednisona, mejora su efecto (Horta, Lavalle, & Araújo, 2018).

- Lomustina: a este fármaco se le considera un agente activo para el tratamiento de mastocinoma canino, aunque presenta algunos efectos secundarios al causar neutropenia y hepatotoxicidad, por lo que se recomienda la monitorización del paciente antes y durante su uso en tratamientos (Garret, 2014). Su uso más común es como ayudante para el control de recurrencia y metástasis en mastocinoma de grado III (Horta, Lavalle, & Araújo, 2018).
- Clorambucilo: se trata de un agente alquilante de uso complementario que puede ser administrado entre 6 meses a tiempo indefinido, dependiendo de la respuesta al tratamiento por parte del paciente (Horta, Lavalle, & Araújo, 2018).
- Inhibidores de Tirosina quinasa: Estas proteínas de señalización de procesos celulares son ampliamente utilizados, principalmente en las presentaciones imatinib y toceranid (Oliveira y otros, 2020)

III. RECURSOS Y MATERIALES

La metodología usada en esta monografía incluyó una revisión de literatura, usando diferentes bases de datos reconocidas. Se desarrollaron diferentes pasos sistemáticos con el fin de recopilar, analizar y sintetizar la información de mayor relevancia enfocada en “mastocitoma cutáneo en caninos”, haciendo énfasis en la actualización en el manejo clínico y terapéutico.

3.1. Proceso metodológico

Se desarrolló una revisión de literatura la cual incluyó una recopilación de datos, utilizando diferentes fuentes de información como Google académico, *Science Direct*, Scopus, Pubmed, *Web of Science* y medios físicos como bibliotecas regionales.

En el proceso de revisión de literatura de esta monografía, se realizó una búsqueda que permitió filtrar y seleccionar información relevante y significativa. Este proceso implicó discernir entre estudios y artículos para identificar aquellos que cumplieran con criterios específicos de inclusión, tales como la calidad metodológica, la pertinencia a los objetivos de la revisión y la actualidad de la información proporcionada. Al filtrar datos, se buscó asegurar la fiabilidad de la evidencia recopilada, permitiendo así una síntesis coherente y basada en la mejor información disponible. Este enfoque selectivo contribuyó a la construcción de una base sólida de conocimiento, destacando hallazgos cruciales que impactarían directamente en la comprensión, diagnóstico y tratamiento del mastocitoma cutáneo en caninos.

Figura 8.

Tabla de Contenido Metodológico sobre Mastocinoma Canino



3.2. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron documentos en inglés y español, utilizando las siguientes palabras clave y operadores booleanos:

1. Canino - canine
2. Mastocitoma cutáneo – Mast cell tumor
3. Tumores cutáneos malignos – malignant skin tumors
4. patogénesis - pathogenesis
5. signos clínicos – clinical signs
6. diagnóstico - diagnosis
7. tratamiento – treatment
8. pronóstico - prognosis
9. 1 and 2
10. 1 and 2 and 3
11. 1 and 2 and 4
12. 1 and 2 and 5 and/or 6 and/or 7
13. 1 and 2 and/or 3 and 7 and /or 8

Se seleccionaron más de 50 artículos para la revisión de literatura, incluyendo investigaciones originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos, relatos de caso y series de casos, publicados en revistas con factor de impacto verificable en JCR y con fecha de publicación entre 2013 y 2023.

Se excluyeron artículos que no se ajustaban a los tipos de publicación establecidas en los criterios de inclusión (investigaciones originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos, relatos de caso, series de casos), que no hayan sido publicados en revistas con factor de impacto verificable y/o que hayan sido publicados antes del año 2013.

IV. CONCLUSIONES

Luego de llevar a cabo la presente revisión bibliográfica se puede concluir que:

- Los avances en el diagnóstico del mastocinoma cutáneo en caninos durante los últimos años incluyen:
 - a. La precisión en el diagnóstico del mastocitoma cutáneo en caninos evolucionó gracias al uso complementario de los sistemas Patnaik y Kiupel, asociado a otras técnicas de diagnóstico.
 - b. Los criterios morfológicos empleados en la tipificación y determinación del comportamiento del mastocitoma cutáneo son: hiper celularidad, pleomorfismo, anisocitosis, anisocariosis, incremento de la relación núcleo-citoplasma, multinucleación, incremento de imágenes mitóticas, mitosis anormales, patrón de cromatina grueso, deformación nuclear, macro nucléolos y nucléolos angulares.
 - c. El uso de marcadores moleculares como la mutación c-Kit, permite brindar un pronóstico más preciso.
 - d. Las pruebas inmunohistoquímicas permiten diferenciar con mayor precisión entre el mastocinoma y otras neoplasias en caninos.
 - e. La citología por aspiración con aguja fina (Citología FNA) constituye una valiosa herramienta para el diagnóstico rápido y no invasivo de esta enfermedad, cuya precisión diagnóstica ha mejorado mediante el uso de técnicas de inmunocitoquímica.
- Con respecto a los avances en el tratamiento, se puede decir que:
 - a. La cirugía constituye el pilar fundamental en el tratamiento de mastocinoma cutáneo en caninos, cuando se presenta como masas solitarias bien delimitadas, durante sus

primeros estadios de desarrollo, siendo el procedimiento quirúrgico estándar, la mastectomía radical con márgenes de resección

- b. Luego de la cirugía, el tratamiento mediante quimioterapia ha demostrado mejorar la supervivencia de los caninos afectados por mastocinoma. Los protocolos de quimioterapia más utilizados incluyen doxorubicina, ciclofosfamida y vincristina.
- c. El uso de radioterapia dirigida puede mejorar el control local del tumor y prolongar la supervivencia.
- d. El uso de vacunas contra el cáncer y anticuerpos monoclonales constituyen un tratamiento emergente con resultados prometedores, según estudios clínicos recientes.

En general, todos estos avances han contribuido a mejorar tanto la precisión en el diagnóstico como la eficacia del tratamiento de mastocitoma cutáneo, lo que se traduce en una mejor calidad de vida para los caninos afectados y una herramienta valiosa para los veterinarios que manejan estos casos.

V. BIBLIOGRAFÍA

Vail, D., Thamm, D., & Liptak, J. (2022). *Oncología clínica de pequeños animales de Withrow y MacExen*.

Zaragoza - España : Grupo Asis Biomedica SL.

Heredia , R., Perales , R., Chavera , A., & Tabacchi , L. (2015). Frecuencia y clasificación histopatológica del mastocitoma canino en la casuística (periodo 2000-2006) de un laboratorio de histopatología veterinaria, Lima, Perú. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 712-718.

<https://dx.doi.org/10.15381/rivep.v26i4.11207>.

Melo Braga, L. S., Yungtay, C., Gomes Sanches Nunes dos Santos, L., de Souza do Rosario, S., Gonçalves Ferreira, M., & da Silva Leite, J. (2022). Canine cutaneous mast cell tumor: a retrospective study. *Brazilian Journal of Animal and Environmental Research*, 4299-4303 DOI: 10.34188/bjaerv5n4-069.

Mujica, P., Bustamante , M., Bascuñan , L., & Sanhueza, V. (2021). Efectividad del tratamiento de mastocitoma cutáneo múltiple de alto grado usando un inhibidor de tirosina quinasa y vinblastina: reporte de caso . *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 32(5)

<https://dx.doi.org/10.15381/rivep.v32i5.16659>.

Nardi, A., Dos Santos Horta, R., Fonseca Alves, C. E., Noleto de Pavia, F., Menescal Linhares, L., Firmo, B., . . . Maciel Brunner, C. (2022). Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Cutaneous and Subcutaneous Mast Cell Tumors. *celulas* , 11 (4), 618. <http://dx.doi.org/10.3390/cells11040618>.

Rodriguez Macebo, T., Fernandes de Querisios, G., Costa Casagrande, T. A., Almeida Alexandre, P., Brandão, P., Fukumasu, H., . . . Matera, J. (2022). Imatinib Mesylate for the Treatment of Canine Mast Cell Tumors: Assessment of the Response and Adverse Events in Comparison with the Conventional Therapy with Vinblastine and Prednisone. *Cells*, 571.

- Thamm, D., Avery, A., Berlato, D., Bulman-Fleming, j., Clifford, C., AHershey, E., . . . Valli, V. (2019). Prognostic and predictive significance of KIT protein expression and c-kit gene mutation in canine cutaneous mast cell tumours: A consensus of the Oncology-Pathology Working Group. *Veterinary and compartive oncology*, 1-5 <https://doi.org/10.1111/vco.12518>.
- Oliveira, M. T., Campos , M., Lamego , L., Magalhaes, D., Menezes, R., Oliveira, R., . . . Ferreira, D. (2020). Canine and Feline Cutaneous Mast Cell Tumor: A Comprehensive Review of Treatments and Outcomes. *Topics in Companion Animal Medicine*, 1 - 13 <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2020.100472>.
- Gil da Costa, R. (2015). C-kit as a prognostic and therapeutic marker in canine cutaneous mast cell tumours: From laboratory to clinic. *The Veterinary Journal*, 5-10 <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.05.002>.
- Willman, M., Yuzbasiyan-Gurkan, V., Marconato, L., Dacasto, M., Hadzijusufovic, E., Hermine, O., . . . Eisenwort. (2021). Proposed Diagnostic Criteria and Classification of Canine Mast Cell Neoplasms: A Consensus Proposal. *Frontier in Veterinary Science* , 1-10 <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.755258>.
- Dodd G, T., Webster , J., & Kiupel , M. (2016). Canine cutaneous mast cell tumors: A combined clinical and pathologic approach to diagnosis, prognosis, and treatment selection. *The Veterinary Journal* , 43 - 54 <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.06.003>.
- Vascellari, M., Giantin, M., & Mutinelli, F. (2013). Expression of Ki67, BCL-2, and COX-2 in Canine Cutaneous Mast Cell Tumors: Association With Grading and Prognosis. *American College of Veterinary Phathology* , 110 - 121 <https://doi.org/10.1177/0300985812447829>.
- Takeuchi, Y., Fujino, Y., Watanabec, M., Takahashi, M., Nakagawa, T., Takeuchib, A., . . . Nakayama, H. (2013). Validation of the prognostic value of histopathological grading or c-kit mutation in canine

- cutaneous mast cell tumours: A retrospective cohort study. *The veterinary Journal* , 492 - 498
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.11.018>.
- Yale, A., Szladovits , B., J Stell , A., Fitzgerald , S., Priestnall , S., & Suarez-Bonnet , A. (2020). High-Grade Cutaneous Mast Cell Tumour with Widespread Intrathoracic Metastasis and Neoplastic Pericardial Effusion in a Dog. *Journal of Comparative Pathology*, 29 - 34
<https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2020.08.006>.
- Horta, R., Lavalle, G., & Araújo, R. (2018). Assessment of Canine Mast Cell Tumor Mortality Risk Based on Clinical, Histologic, Immunohistochemical, and Molecular Features. *American College of Veterinary Pathology* , 193 - 355 <https://doi.org/10.1177/0300985817747325>.
- Upchurch, D., Klocke, E., & Henningson, J. (2018). Amount of skin shrinkage affecting tumor versus grossly normal marginal skin of dogs for cutaneous mast cell tumors excised with curative intent. *American Journal of Veterinary Research*, 779 - 786 <https://doi.org/10.2460/ajvr.79.7.779>.
- Hanes , M., Giacomantonio, C., & Marshall , J. (2021). Mast Cells and Skin and Breast Cancers: A Complicated and Microenvironment-Dependent Role. *Cells* , 986
<https://doi.org/10.3390/cells10050986> .
- González-Chávez, M., Pino Rodríguez, D., Zamora Montalvo, Y., & Matos Rodríguez, R. (2020). Consideraciones actuales sobre las neoplasias cutáneas en la especie canina . *Revista de salud animal*, 42(2) http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0253-570X2020000200001&script=sci_arttext.
- Hosseini, E., Pedram, B., Mohammad Bahrami, A., Jaber Moghaddam, M. H., Javanbakht, J., Emami Ghomi, F., . . . Radmehr, S. (2014). Cutaneous mast cell tumor (Mastocytoma): Cytohistopathological and haematological investigations. *Diagnostic Pathology*, 1-9
<https://doi.org/10.1186/1746-1596-9-9>.

- Heredia N., R., Perales C., R., Chavera C., A., & Tabacchi N., L. (2015). Frecuencia y clasificación histopatológica del mastocitoma canino en la casuística (periodo 2000-2006) de un laboratorio de histopatología veterinaria, Lima, Perú. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 712 - 718 http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1609-91172015000400020&script=sci_arttext.
- Garrett, L. D. (2014). Canine mast cell tumors: diagnosis, treatment, and prognosis. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 1 - 10 <https://doi.org/10.2147/vmrr.s41005>.
- Tellado, M. (2016). *Mastocinoma Canino: cuando la cirugía no alcanza*. Obtenido de <https://vetoncologia.com/wp-content/uploads/2016/10/VetOncologia-Mastocitoma-Canino-Cuando-la-cirugia-no-alcanza.pdf>
- Olsen, J., Thomson, M., O'Connell, K., & Wyatt, K. (2018). *Combination vinblastine, prednisolone and toceranib phosphate for treatment of grade II and III mast cell tumours in dogs*. Obtenido de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_nlinks&pid=S1609-9117202100050003500014&lng=en
- Millán, L. (2021). *Presentación de mastocitoma canino y neoplasias múltiples en un Golden Retriever. Un reporte de caso*. Obtenido de <http://repository.unilasallista.edu.co/dspace/bitstream/10567/3038/1/20161325%20.pdf>
- Kuipel, M., & Camus, M. (2019). *Diagnosis and Prognosis of Canine Cutaneous Mast Cell Tumors, Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice Volume 49, Issue 5*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31178200/>
- Stefanello, D., Buracco, P., Sabbatini, S., Finotello, R., Giuduce, C., & ...Marconato, L. (2015). *Comparison of 2- and 3-category histologic grading systems for predicting the presence of metastasis at the time of initial evaluation in dogs with cutaneous mast cell tumors: 386 cases (2009–2014)*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25794126/>

- Jiménez, A. (2016). *Aproximación diagnóstica al Mastocitoma Cutaneo Canino*. Obtenido de <https://core.ac.uk/download/pdf/289984408.pdf>
- Cowell, R., & Valenciano, A. (2020). *Diagnóstico Citológico y Hematológico del Perro y el Gato (5ª EDICIÓN)*. Barcelona: Multimédica Ediciones Veterinarias.
- Hosseini, E. P., & ... Shafiee, R. (2014). *Retracted Article: Cutaneous mast cell tumor (Mastocytoma): Cyto- histopathological and haematological investigations*. In: *Diagnostic Pathology*. Obtenido de <https://doi.org/10.1186/1746-1596-9-9>
- Vielma, L. (2022). *Análisis comparativo del tratamiento del Mastocitoma grado III en caninos*. Obtenido de <https://repository.udca.edu.co/entities/publication/df251ea8-1566-468f-882e-959f7ec1d93d>
- Bae, S., Milovancev, M., Bartels, C., Irvin, V., Tuohy, J., Townsend, K., & Leeper, H. (2020). *Histologically low-grade, yet biologically high-grade, canine cutaneous mast cell tumours: A systematic review and meta-analysis of individual participant data*. *Veterinary and Comparative Oncology*, 18(4), 580–589. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32103587/>
- Brown, M., Jokamp, J., Selmac, L., & Kovac, R. (2022). *Utility of Spleen and Liver Cytology in Staging of Canine Mast Cell Tumors*. 58(4), 168–175. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35793488/>
- Cartagena, J., & Moya, S. (2018). *Mastocitoma Canino (y II)*. *Argos: Informativo Veterinario*, 197, 78–82. Obtenido de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7132299>
- Colque, E. (2020). *Uso de Inhibidores de Tirocin Cinasa en Mastocinoma Cutáneo Canino*. *Unne.edu.ar*. Obtenido de <https://repositorio.unne.edu.ar/handle/123456789/53170>
- Fontes, M. (2018). *Mastocinoma Canino*. *Bibliotecadigital.fvet.edu.uy*. Obtenido de <https://bibliotecadigital.fvet.edu.uy/handle/123456789/1378>

- Gamboa, E. (2023). *Frecuencia y Caracterización de Neoplasias en perros de la zona norte del estado de México 2019-2020*. Obtenido de <https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000834722/3/0834722.pdf>
- Lira, C. (2024). *Mastocitos: origen y formación, características y funciones*. *Lifeder*. Obtenido de <https://www.lifeder.com/mastocitos/>
- Marcos, R., Almeida, J., Márquez, J., Moreira, R., Diaz-Pereira, P., Correira-Gómez, C., & Santos, M. (2022). *Canine mast cell tumors: utility of stereologic tools in cytology*. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, *34*(2), 263–267. Obtenido de <https://doi.org/10.1177/10406387211058825>
- Martínez de Merlo, E., & Díaz, I. (2020). *Diagnóstico Citológico del Mastocitoma Cutáneo canino: ¿Cómo Obtener la máxima información?* *Argos: Informativo Veterinario*, *223*, 46–47. Obtenido de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7645580>
- Megías, M., Molist, P., & Pombal, M. (2023). *Atlas de histología vegetal y animal*. *Mmegias.webs.uvigo.es*. Obtenido de <https://mmegias.webs.uvigo.es/cita-celula.php>
- Meuten, D. (2016). *Tumors in domestic animals*. *John Wiley & Sons, Inc*. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/9781119181200>
- Olivares-Muñoz, A., Cervantes-Pérez, P., Vanegas-Casallas, D., Canales-Rubio, M., Bravo Ramos, J., & Espin Iturbe, T. (2023). *Presencia de mastocitoma en el pabellón auricular en un canino*. *Revista MVZ Córdoba*, *28*(2), e3189–e3189. Obtenido de <https://doi.org/10.21897/rmvz.3189>
- Pierini, A., Lubas, G., Gori, E., Binanti, D., Millanta, F., & Marchetti, V. (2019). *Epidemiology of Breed-Related Mast Cell Tumour Occurrence and Prognostic Significance of Clinical Features in a*

- Defined Population of Dogs in West-Central Italy. Veterinary Sciences, 6(2)*. Obtenido de <https://doi.org/10.3390/vetsci6020053>
- Querci, C. (2023). *Mastocitoma: La importancia de su diagnóstico. Rid.unrn.edu.ar*. Obtenido de <https://rid.unrn.edu.ar/handle/20.500.12049/11014>
- Rodriguez, J., Santana, A., Borzollino, M., Herraes, P., Killick, D., & Espinosa, A. (2023). Epidemiology of canine cutaneous round cell tumours on the canary archipelago in Spain. *Veterinary and Comparative Oncology, 21(3)*, 406–418., <https://doi.org/10.1111/vco.12899>.
- Ruano, R. (2018). *Los grandes Avances en el Tratamiento del Mastocinoma. Revista AVEPA on line. 38, 4*. Obtenido de <https://www.clinvetpeqanim.com/img/pdf/1419565447.pdf>
- Smiech, A., Slaska, B., Lopuszynski, W., Jasic, A., Bochynska, D., & Dabrowsky, R. (2018). *Epidemiological assessment of the risk of canine mast cell tumours based on the Kiupel two-grade malignancy classification. Acta Vet Scand 60: 70*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30390687/>
- Thomsom, J., Morrison, J., Pearl, D., Boston, S., Wood, G., Foster, R., & Coomber, B. (2015). *Receptor Tyrosine Kinase Expression Profiles in Canine Cutaneous and Subcutaneous Mast Cell Tumors. Veterinary Pathology, 53(3)*, 545–558. Obtenido de <https://doi.org/10.1177/0300985815610388>
- Clemente, P., & Naranjo, C. (2018). Factores Clínicos y Patológicos importantes en el Pronóstico del Mastocitoma Canino. *Revista AVEPA. 38(4)*, 235-240.
- Weller, C. (2021). *Mastocitos. British Society for Immunology*. Obtenido de <https://www.immunology.org/es/public-information/inmunolog%C3%ADa-bitesized/celulas/mastocitos>

- Smiech, A., Slaska, B., Lopuszyński, W., Jasik, A., Szczepanik, M., & P., W. (2017). *Epidemiological study of canine mast cell tumours according to the histological malignancy grade*. *Polac Journal Vet Sci* 20: 455-465. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29166281/>
- Gómez, O. (2015). *Estudio de Mastocitoma Cutáneo Canino y uso de la prueba de inmunohistoquímica (IHQ) ki67 para establecer su valor pronóstico*. Obtenido de <http://hdl.handle.net/10185/18204>
- Varela, V. (2016). *Mastocinoma Canino Estudio de un Caso clínico*. Obtenido de <http://dspace.fvet.edu.uy:8080/xmlui/handle/123456789/2141>
- Fiol, M. (2021). *Mastocitoma Canino. Descripción de un caso clínico*. Obtenido de https://repositorio.unne.edu.ar/bitstream/handle/123456789/54046/RIUNNE_FVET_FG_Fiol_Ml.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Pereira, A. (2019). *Mastocitoma Canino: potenciais abordagens terapêuticas*. Obtenido de <http://hdl.handle.net/10400.26/29615>
- Garre, L. (12 de agosto de 2014). *Canine mast cell tumors: diagnosis, treatment, and prognosis*. *Vet Med (Auckl)* 5:49-58. Obtenido de 10.2147/VMRR.S41005. eCollection 2014.
- Delgado-López, G., & Moreno-Babilonia, C. (2020). *Mastocitoma felino. Reporte de caso*. *Revista de la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia* 67(2): Mastocitoma felino. Reporte de caso. *Revista de la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia* 67(2): 171-184. Obtenido de <https://doi.org/10.15446/rfmvz.v67n2.90711>
- Zhang, T., Finn, D., Barlow, J., & Walsh, J. (5 de mayo de 2016). *Mast cell stabilisers*. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.071>

Panal, M., Herrera, M., Hardisson, D., Choqueneira, M., Román, A., & de Santiago, F. (2014). *Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. Journal of Senology and Breast Disease, 27 (4): 163-169* . Obtenido de DOI:

[10.1016/j.senol.2014.07.005](https://doi.org/10.1016/j.senol.2014.07.005)

Perez, R., Rodriguez , V., Reyes , A., & Gongora, p. (2014). Cutaneous Mastocytoma in a mixed dog of boxer and their surgical ablation. *Revista electrónica de Veterinaria, 1-5*

<https://www.redalyc.org/pdf/636/63633881019.pdf>.

Cruz, V. S., Borges, J. C. A., Nepomuceno, L. L., Gonçalves, P. A. M., Prado, Y. C. L., Bianchi, C., Fioravanti, M. C. S., & Araújo, E. G. (2020). Histological classification and expression of markers of canine mast cell tumors. *Veterinary world, 13(8)*, 1627–1634. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.1627-1634>