

UNIVERSIDAD DEL SURESTE



**“APORTACIÓN DE LA CRIOCIRUGÍA Y TOXINA DE
RHOPALURUS JUNCEUS EN LOS TRATAMIENTOS
PARA HEMANGIOSARCOMA CUTÁNEOS EN CLÍNICA
VETERINARIA AMERIVET EN LA CIUDAD DE CANCÚN,
QUINTANA ROO”**

Tesis para obtener el título

LICENCIADA EN MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

Presenta:

Samantha Guillén Pohlenz

Asesor de tesis:

Bióloga María de los Ángeles Venegas

Mtro. Eduardo Ángel Cruz

7 de Abril del 2021, Comitán de Domínguez, Chiapas

UNIVERSIDAD DEL SURESTE



**“APORTACIÓN DE LA CRIOCIRUGÍA Y TOXINA DE
RHOPALURUS JUNCEUS EN LOS TRATAMIENTOS PARA
HEMANGIOSARCOMA CUTÁNEOS EN CLÍNICA
VETERINARIA AMERIVET EN LA CIUDAD DE CANCÚN,
QUINTANA ROO”**

Tesis para obtener el título

LICENCIADA EN MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

Presenta:

Samantha Guillén Pohlenz

Asesor de tesis:

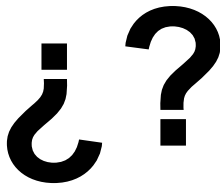
Bióloga María de los Ángeles Venegas

Mtro. Eduardo Ángel Cruz

8vo cuatrimestre Medicina Veterinaria y Zootecnia

7 de Abril del 2021, Comitán de Domínguez, Chiapas

AUTORIZACIÓN DE IMPRENSIÓN



Dedicatoria y Agradecimientos

Este trabajo se lo dedico primeramente a mis padres. Les estoy muy agradecida por siempre apoyarme en cada momento de mi vida y siempre creer en mí. A mi abuelo, que perdió la batalla contra el cáncer, le dedico esta tesis, y le doy gracias que en vida siempre me impulsó. Le agradezco a Dios por tener tan grata familia.

De la misma forma doy gracias a la Clínica Amerivet Cancún por permitirme el acceso a sus pacientes e instalaciones.

Por último, agradezco a mis asesores de tesis por guiarme, mostrarme mis errores y sacar lo mejor de mí.

Comitán de Domínguez, Chiapas a XXXX

INDICE

INTRODUCCIÓN

El cáncer es consecuencia de la acumulación de mutaciones en la descendencia de las células somáticas (sin gametos) del organismo. (Heidemann Steven R. 2014). Entre más mutaciones tenga la célula más difícil será el cáncer. Esta enfermedad tiene mecanismos de acción muy complejos, por lo que al tratar a un paciente, no hay certeza de una recuperación completa.

El hemangiosarcoma (HSA) es un tumor agresivo y maligno del endotelio vascular.¹ Este tumor es más prevalente en perros que en cualquier otra especie y las localizaciones comunes de éste incluyen bazo, hígado, corazón, tejido subcutáneo y la piel (Szivek, y colaboradores., 2011). El pronóstico es reservado, puesto que es un cáncer muy agresivo con capacidad de metástasis.² Incluso el HSA cutáneo (conocido por ser le menos metastásico), si solo es tratado mediante extirpación quirúrgica, sin quimioterapia, puede terminar diseminado a otros órganos diana. Lo cual nos indica que la simple cirugía no siempre abarca el total de la masa cancerígena y que necesitamos ser precavidos utilizando otros tratamientos. Aquí es donde entra la criocirugía como alternativa a la cirugía quirúrgica. La criocirugía consiste en el uso controlado de temperatura fría para inducir la muerte celular. (Withrow Stephen J. 2007). Tiene muchas ventajas, como el que no se requiere anestesiarse tan profundamente al paciente, la intervención es de menor tiempo, hay menos sensación dolorosa (que si llegara a tener, desaparece en 12 hrs. aproximadamente), y rara vez se necesita el uso de antibióticos (Withrow Stephen J. 2007). Más adelante tocaremos a profundidad el proceso de necrosis del tumor y cómo ayuda a que el sistema inmunológico del paciente esté más alerta.

La literatura nos dice que el HSA cutáneo es poco metastásico y agresivo, por ende los tratamientos comunes que reciben los pacientes consisten en la cirugía y aplicación de analgésicos y antibioterapia, mientras que la quimioterapia solo se realiza si hay pruebas de que el cáncer se extendió a otros órganos y tejidos,

¹ Endotelio vascular: Es un conjunto de células que recubren los vasos sanguíneos aislando la sangre que circula dentro de éstos. Regulan la coagulación, la trombosis y el sistema fibrinolítico, modulan la actividad de las células musculares de la capa media y controla el tránsito de macromoléculas y células inflamatorias de la piel. (Badimón Lina, Martínez G. José, 2001. Endotelio en la protección vascular: nuevos conocimientos. Problemas relevantes en cardiología. Volumen 55 (p.p 17-26).

² Metástasis: consiste en la invasión por parte del tumor de vasos linfáticos, vasos sanguíneos o cavidades corporales, seguida de transporte y crecimiento de masas de células tumorales secundarias, con discontinuidad respecto del tumor primario. Lawrence J. Henderson (2017). "Neoplasias". Gea Consultoría Editorial, S.L. (Ed.), Compendio de Robbins y Contran Patología estructural y funcional (9na edición, pp. 185 – 224). Elsevier Inc.

para esto se necesitan ayuda de imagenología para detectar masas en otras partes de cuerpo (Weinborn, Issotta, Agurto, Lara, 2015). Sin embargo, se ha comparado la sobrevida de los pacientes que reciben tratamiento quimioterapéutico de complemento, con los que no la reciben. El resultado con la quimioterapia fue un aumento en la sobrevida de los pacientes (Withrow Stephen J., 2007).

La cirugía tiene sus limitaciones cuando el tumor cutáneo es demasiado grande como para operarlo. Se debe entender que las células neoplásicas como las células normales necesitan de nutrientes, entonces existe algo llamado angiogénesis, donde las células neoplásicas crean sus propios vasos sanguíneos. En este sentido, si el tumor está grande, será más riesgoso operar porque estará más irrigado (Heidemann Steven R., 2014). Un hemangiosarcoma será aún más riesgoso de operar puesto que es una neoplasia en el endotelio vascular, muy friable a la manipulación y el manejo de su sangrado es difícil. En este caso se busca disminuir el tamaño con la quimioterapia, la cual también tiene sus limitantes, como el hecho de que causa inmunosupresión, daños en otros órganos y tejidos sanos, entre otros (OncoLink Team, 2013). Si los efectos adversos son muy severos será necesario interrumpir el tratamiento temporalmente, dando pie a que el cáncer comience a tomar lugar nuevamente. Es aquí donde entra la toxina del alacrán azul cubano. Puede funcionar como un excelente complemento del tratamiento al ser administrada al paciente, funcionando como un colaborador para inhibir la angiogénesis, y atacar a las células cancerígenas sin dañar las sanas (Hernández Betancourt, Compte, Quesada, Rodríguez, 2009).

ELECCIÓN Y DELIMITACIÓN DEL TEMA

Este trabajo de investigación se llevó a cabo en las instalaciones médicas de la clínica Amerivet, en la ciudad de Cancún, Quintana Roo. El objetivo es mejorar los tratamientos oncológicos para el hemangiosarcoma cutáneo con una alternativa homeopática (toxina de *Rhopalurus Junceus*) y la criocirugía. Nuestra población de estudio únicamente incluye perros que fueron pacientes de la clínica que hayan padecido hemangiosarcoma cutáneo. La duración fue un total de seis meses.

PLANTEAMIENTO

La presente investigación pretende responder y aportar información en los tratamientos actuales para hemangiosarcoma cutáneo en el perro doméstico. En la mayoría de los casos únicamente se utiliza el tratamiento quirúrgico, sin embargo, se conoce que de un 70 a 80% de los pacientes presentan metástasis al momento del diagnóstico (Weinborn, et al, 2015). Es por ello que el tratamiento se complementa con la quimioterapia, la cual tiene consecuencias negativas en varios órganos del cuerpo con alta actividad mitótica, dentro de ellos la médula ósea (lugar de producción de células de la serie blanca y roja), inmunodeprimiendo al paciente y afectando tejidos sanos (OncoLink Team, 2013). Llega el punto en que el paciente fallece a causa de estos efectos adversos y no por el cáncer en sí.

Cuando se decide realizar un procedimiento de quirúrgico para remover una parte de la masa cancerígena, la criocirugía es una opción superior a la cirugía quirúrgica porque no se necesita de una sedación profunda, hay menos dolor, menos riesgo de hemorragia, no requiere de antibioterapia (Withrow Stephen J., 2007) y además el proceso de necrosis provocado por el nitrógeno líquido de la criocirugía ayuda a mantener al cuerpo alerta en esa zona. ¿Qué beneficios aporta la toxina de *Rhopalurus junceus* para el sistema inmunológico y el combate del cáncer? Esta toxina no solo tiene beneficios contra el cáncer, se puede ocupar en otras enfermedades³. Se conoce que la toxina es capaz de limitar el alcance del cáncer, puesto anula su crecimiento, inhibiendo la angiogénesis, sin afectar a las células sanas⁴. Por lo que sería superior a la quimioterapia en el aspecto de que no afecta a las células sanas. El

hemangiosarcoma cutáneo ciertamente tiene un bajo porcentaje de metástasis, pero como comenté anteriormente, muchos de estos casos ya presentan metástasis del cáncer. Tenemos que buscar un tratamiento que fortalezca el sistema inmunológico y que tenga capacidad selectiva para aniquilar las células enfermas y no a las sanas.

“Estado del arte”

Los términos neoplasia (literalmente «nuevo crecimiento») y tumor se utilizan indistintamente; ambos hacen referencia a masas anómalas de tejido, cuyo crecimiento es prácticamente autónomo y superior al de los tejidos normales. (Lawrence J. Henderson, 2017). Es por ello que con una célula mutada que comience a funcionar incorrectamente, surge una masa que al principio puede ser pequeña e inofensiva. De pronto nos percatamos que ahora es una enorme masa inoperable o de difícil tratamiento por su avanzado estado. Ahora ya no es solo una célula, son millones.

Lawrence J. Henderson (2017) nos explica que hay una clasificación de los tumores. Pueden ser malignos, los cuales son capaces de hacer metástasis a otros lugares, invadiendo y destruyendo los tejidos adyacentes. Por otro lado están las neoplasias benignas que a diferencia de los anteriores no pueden hacer metástasis, se mantienen en su lugar de origen y tiene mejor pronóstico de tratamiento y sobrevivencia. El cáncer que es objeto de estudio en esta investigación es el hemangiosarcoma, y por su terminación conocemos que es maligno.

Los cánceres de todos los tipos comparten modalidades muy similares de disfunciones que controlan la proliferación celular, el suicidio celular y la esperanza de vida de la célula. Muchas veces hemos leído acerca de la inmortalidad de las células cancerosas y sus habilidades para multiplicarse indefinidamente, sin embargo no se lograba comprender cómo esto podía ser posible. (Heidemann Steven R., 2014). Por estas razones el cáncer es una enfermedad poco predecible, difícil de tratar, controlar y erradicar. Tenemos que entender la biología del cáncer, el cómo puede evadir los sistemas de destrucción (suicidio) y alterar el ciclo celular para multiplicarse sin control.

La mayor parte de los actuales tratamientos anticancerosos utilizan pocos o ninguno de los avances conseguidos en nuestro conocimiento sobre la base

molecular del cáncer. Tanto la quimio como la radioterapia son tratamientos citotóxicos no selectivos (a nivel celular), que tienen por objeto reducir el tamaño general de los tumores, pero también poseen serios efectos secundarios debido a su citotoxicidad general. (Heidemann Steven R., 2014).

Por ello, en esta investigación se propone el uso de la criocirugía junto con la toxina de alacrán azul cubano, para disminuir la dosis de quimioterapéuticos y así mismo reducir sus efectos adversos, además de los otros beneficios que se han mencionado en párrafos anteriores.

La criocirugía dermatológica comenzó hace más de cien años y es un método ampliamente utilizado para el tratamiento de lesiones benignas y malignas de la piel. Es un procedimiento ambulatorio, económico, que depende del operador y que se puede realizar en el consultorio, lo cual permite que sea empleado en una gran variedad de lesiones cutáneas. (Tobón, Franco, Fierro, 2014). Los autores nos describen en este artículo de la revista dermatológica de Colombia, que la criocirugía es un método quirúrgico, donde se destruyen las células utilizando temperaturas bajo cero. Misma definición que podemos encontrar con Withrow Stephen J. (2007). Este autor nos menciona la eficacia de letalidad por parte de la criocirugía hacia las células mamíferas después de una congelación rápida seguida de una descongelación lenta, repitiendo el procedimiento un total de 3 veces.

El empleo terapéutico de la toxina del alacrán azul (*Rhopalurus junceus*) fue descubierta al cabo de una década de trabajo por el biólogo cubano Misael Bordier, que inició el criadero de escorpiones y su investigación, en la Facultad de Ciencias Médicas de Guantánamo a finales de los 80 (Betancourt, Compte, Quesada, Pargas. 2009).

La Asociación Médica Holística y Natural publicó en el 2011 un estudio de Misael Bordier Chibás, llamada "Acción de la toxina de alacrán azul, *Rhopalurus Junceus*, en los tumores" donde se da a conocer información de la composición y acción de la toxina. Describe que ésta se compone de proteínas con características particulares. Los efectos de la toxina mencionados son: lisis de tumores tanto inoculados como naturales en ratones y perros, estabiliza el sistema inmunológico, carece de daños colaterales a pesar de presentar efectos

adversos, y promueve que el cáncer disminuya. Este estudio concluyó que la toxina es objetiva tiene una acción antitumoral real.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

Dentro de esta investigación se pretende hacer énfasis en la siguiente pregunta: ¿Cuáles son las desventajas del tratamiento quirúrgico y la quimioterapia en el tratamiento de HSA cutáneo? Ya que muchos de los pacientes no logran continuar el tratamiento por los graves efectos adversos del quimioterápico seleccionado.

Además de ese tema, es importante contestar el ¿Por qué razón es mejor realizar una criocirugía en vez de una cirugía tradicional? Tema que explicaremos a detalle más adelante en el desarrollo de la investigación, donde podrás encontrar información muy interesante acerca de la crioinmunidad.

Por último es importante conocer ¿Qué beneficios aporta la toxina de *Rhopalurus junceus* para el sistema inmunológico y el combate del cáncer? No es un tratamiento único y en ocasiones causa reacciones alérgicas, a pesar de ello es fácil de prevenir y tratar una reacción alérgica siempre que la administración de la toxina sea vía sub cutánea. La toxina de alacrán tiene muchas cualidades contra el cáncer y siempre es de gran ayuda.

OBJETIVOS

Generales

- Identificar el mecanismo de acción de la quimioterapia y sus efectos adversos
- Describir el procedimiento quirúrgico tradicional del HSA y sus complicaciones

Particulares

- Conocer el mecanismo de acción de la toxina de alacrán azul *Rhopalurus junceus* contra las células tumorales
- Identificar cómo la toxina de alacrán azul *Rhopalurus junceus* logra estimular al sistema inmunológico
- Delimitar las ventajas y desventajas de la criocirugía

JUSTIFICACIÓN

La presente investigación se enfocará en el mecanismo de acción de la toxina de alacrán azul cubano *Rhopalurus junceus* contra las células tumorales, al igual apuntaremos los beneficios de la criocirugía como alternativa a la cirugía quirúrgica tradicional en el hemangiosarcoma cutáneo. Además de delimitar los problemas desencadenados por la quimioterapia, cuando esta es aplicada. Con el fin de encontrar un mejor protocolo de tratamiento en este tipo de cáncer, que a pesar de ser clasificado como poco metastásico, existe la posibilidad de este hecho. Hay un estudio que encontró metástasis en el 80% de perros con hemangiosarcoma cutáneo al acudir a consulta y ser diagnosticados¹. El uso de la criocirugía y la toxina de alacrán le dan al paciente herramientas para combatir al cáncer y fortalecen el sistema inmune, en cambio la quimioterapia lo debilita afectando varios órganos y la cirugía tradicional no aporta más que la extirpación de una porción de tumor. He aquí la relevancia de este tratamiento innovador.

HIPÓTESIS

La toxina de alacrán azul *Rhopalurus junceus* tiene propiedades antitumorales capaces de atacar a las células neoplásicas como su diana, inhiben su crecimiento y son inmunoestimuladores. Por otra parte, la criocirugía al ser realizada en el tumor provoca un proceso de necrosis que mantiene un foco de inflamación logrando una mayor concentración de células de defensas en el sitio.

METODOLOGÍA

Enfoque de la investigación

La presente investigación busca comprobar la hipótesis mencionada, así como los objetivos delimitados, por lo que este trabajo se desarrollará en base a un planteamiento metodológico del enfoque cuantitativo. Asimismo la investigación es experimental, puesto que contamos con la Clínica Veterinaria AMERIVET CANCÚN, en donde fueron tratados pacientes con hemangiosarcoma, con la toxina de alacrán *Rhopalurus junceus* y el procedimiento de criocirugía.

VARIABLES

(HI) La toxina de alacrán azul *Rhopalurus junceus* tiene propiedades antitumorales capaces de atacar a las células neoplásicas como su diana, inhiben su crecimiento y son inmunoestimuladores. Por otra parte, la criocirugía al ser

realizada en el tumor provoca un proceso de necrosis por congelamiento que mantiene un foco de inflamación logrando una mayor concentración de células de defensas en el sitio.

Variable independiente:

- Toxina de alacrán azul *Rhopalurus junceus*: El veneno del escorpión es una mezcla compuesta por varios péptidos de diferente peso molecular que son considerados como los compuestos bio-activos por tener actividad de inhibir el crecimiento o proliferación de bacterias, hongos, células cancerígenas. (J. Selva Andina, 2019)
- Criocirugía: Consiste en el uso controlado de temperatura fría para inducir la muerte celular. (Withrow Stephen J. 2007).

Variables dependientes:

- Células neoplásicas: Los términos neoplasia (literalmente «nuevo crecimiento») y tumor se utilizan indistintamente; ambos hacen referencia a masas anómalas de tejido, cuyo crecimiento es prácticamente autónomo y superior al de los tejidos normales. (Robbins y Cotran, 2012)
- Inhibición de crecimiento: Los inhibidores de la angiogénesis actúan inhibiendo procesos específicos tumorales de los que depende el desarrollo de la neovascularización y presentan menor toxicidad que los quimioterapéuticos convencionales. (Fondevila, 2004)
- Inmunoestimuladores: Son sustancias que activan el sistema inmunitario de los animales, de forma que les hacen más resistentes a las infecciones de virus, bacterias, hongos y parásitos. (Gerardo Santomá, 1998).
- Proceso de necrosis por congelamiento: La crionecrosis (criolesión), respuesta celular a la congelación tisular localizada, es un proceso multifactorial ocasionado por diversos mecanismos: 1) inmediato, celular o directo; 2) tardío o vascular; 3) apoptosis celular y 4) inmunológico. (Ricardo J. Dittrich, 2008).
- Células de defensas: El cuerpo está protegido contra agentes infecciosos y el daño que causan, y contra otras sustancias perjudiciales, como toxinas de insectos, mediante diversas células y moléculas efectoras que, juntas,

Bibliografía

Heidemann Steven R. (2014). Capítulo 2 “Cáncer: Proliferación celular, esperanza de vida y mortalidad”. Cunningham Fisiología Veterinaria (5ta edición, pp. 27 – 47). Elsevier España, S.L.

Lawrence J. Henderson (2017). “Neoplasias”. Gea Consultoría Editorial, S.L. (Ed.), Compendio de Robbins y Contran Patología estructural y funcional (9na edición, pp. 185 – 224). Elsevier Inc.

Withrow Stephen J. (2007) “Criocirugía”. Kim Denando y Shelly Stringer (Ed.), Oncología clínica de pequeños animales (4ta edición, pp. 277 – 282). Elsevier Inc.

Ehrhart E. J. y Powers Barbara E. (2007) “Biología y patogénesis del cáncer”. Kim Denando y Shelly Stringer (Ed.), Oncología clínica de pequeños animales (4ta edición, pp. 53 – 66). Elsevier Inc.

Hernández Betancourt Oscar; Compte Alberto Oscar; Quesada Leiva Lidice; Rodríguez Pargas Ayní. Caracterización electroforética y cromatográfica del veneno del alacrán *Rhopalurus junceus* (2009); ISSN 1025-0255. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S10250255200900060002&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Tobón MX, Franco VE, Fierro E. Criocirugía. rev. asoc. colomb. dermatol. cir. dematol. [Internet]. 1 de octubre de 2014; 22(4):303-16. Disponible en: <https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/267>

Weinborn Astudillo RM, Issotta Contardo CM, Agurto Merino MK, Lara Luna JI. Descripción clínica de hemangiosarcoma (HSA) cutáneo metastásico en un canino galgo: estudio clínico de un caso. Rev Med Vet. 2015;(30):107-16.

Attarde S S, Pandit S V (12th January, 2016). Scorpion Venom as Therapeutic Agent - Current Perspective. International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research; 7(2); 59-72. Available online on www.ijcpr.com

Hernández Betancourt Oscar; Casado Hernández Imilla; Eldris Iglesias; Huerta Eldris; Ramírez Labrada Ariel; Del Risco Ramos Jorge; Rodríguez Pargas Ayni. (2009). In vitro toxicity assessment caused by *Rhopalurus junceus* scorpion poison through a cellular assay. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. 2009; 28(1).

Szivek, A., Burns, R., Gericota, B., Affolter, V., Kent, M., Rodriguez, C., & Skorupski, K. (2011). Clinical outcome in 94 cases of dermal haemangiosarcoma in dogs treated with surgical excision. *Veterinary and Comparative Oncology*, 6572

Castillo M. Noemi (25 de febrero 2015). Revisión del hemangiosarcoma canina. Portal veterinaria. Disponible en: <https://www.portalveterinaria.com/articoli/articulos/24909/revision-delhemangiosarcoma-canino.html>

Weinborn Astudillo RM, Issotta Contardo CM, Agurto Merino MK, Lara Luna JI. Descripción clínica de hemangiosarcoma (HSA) cutáneo metastásico en un canino galgo: estudio clínico de un caso. *Rev Med Vet.* 2015;(30):107-16.