

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Agropecuarias

Carrera de Medicina Veterinaria

**Estudio retrospectivo de tumores mamarios en perras diagnosticadas por
histopatología en el periodo 2021-2024**

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Médico
Veterinario

Autores:

Erika Jessenia Bueno Barros

Ana Julia Calle Martínez

Director:

Daisy Estefanía Zúñiga Cobos

ORCID:  0000-0002-2381-1805

Cuenca, Ecuador

2024-08-05

Resumen

En este estudio retrospectivo se determinó la prevalencia de tumores mamarios caninos (TMC) en la ciudad de Cuenca y se analizaron los factores de riesgo asociados a su desarrollo, mediante un estudio de casos entre enero de 2021 y febrero de 2024. Se seleccionaron a los pacientes diagnosticados con tumor mamario por histopatología en el laboratorio H&E, con el propósito de analizar sus reportes histopatológicos y recolectar las variables: edad, raza, esterilización, número de partos, alimentación, anticonceptivos y edad de esterilización. En total, se diagnosticaron 192 tumores mamarios, encontrados en 163 pacientes. El resultado de la prevalencia fue de 10,5%, obteniendo una frecuencia mayor en tumores de tipo maligno (76%), siendo el 89,04% de ellos carcinomas. Se encontró que el 37% de los pacientes tenían entre 9 y 11 años de edad y que las razas más frecuentes fueron mestizos (28%) y poodles (17%). Dentro de las pacientes, 64% de ellas no se encontraban esterilizadas y de las esterilizadas solamente 3 fueron sometidas a esta cirugía antes de los 2 años. Además, hubo una frecuencia mayor de tumores mamarios malignos en hembras nulíparas (30%). Sin embargo, con respecto al análisis estadístico de los factores de riesgo, se encontró que ninguno de ellos tuvo una influencia significativa en el desarrollo de tumores mamarios.

Palabras clave del autor: tumor mamario canino, histopatología, factores de riesgo



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

This retrospective study determined the prevalence of canine mammary tumors (CMT) in the city of Cuenca and analyzed the risk factors associated with their development, through a case-control study between January 2021 and February 2024. Patients diagnosed with mammary tumors by histopathology in the H&E laboratory were selected, in order to analyze their medical records and collect the following variables: age, breed, neutering status, number of litters, diet, contraceptives, and age at neutering. A total of 192 mammary tumors were diagnosed, found in 163 patients. The result of the prevalence was 10.5%, with a higher frequency in malignant tumors (76%), 89.04% of which were carcinomas. It was found that 37% of the patients were between 9 and 11 years old and that the most frequent breeds were mixed-breed (28%) and poodles (17%). Among the patients, 64% were not spayed, and of the spayed ones, only 3 were subjected to this surgery before 2 years of age. Furthermore, there was a higher frequency of malignant mammary tumors in nulliparous females (30%). However, with regard to the statistical analysis of risk factors, it was found that none of them had a significant influence on the development of mammary tumors.

Author Keywords: canine mammary tumor, histopathology, risk factors



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

1. Introducción	10
2. Objetivos	11
2.1 Objetivo general	11
2.2 Objetivos específicos	11
3. Revisión bibliográfica	12
3.1 Concepto de Neoplasia	12
3.2 Cáncer	12
3.3 Tumores Mamarios Caninos (TMC)	12
3.3.1 Carcinogénesis	12
3.3.2 Patogenia	14
3.3.3 Epidemiología	15
3.3.4 Métodos de diagnóstico	16
3.4 Clasificación histopatológica del TMC	18
3.5 Comportamiento y Pronóstico de los TMC	29
3.6 Factores de Riesgo asociados al desarrollo de TMC	33
4. Materiales y métodos	37
4.1 Materiales	37
4.2 Metodología	37
5. Resultados	39
5.1 Prevalencia de tumores mamarios diagnosticados por histopatología	39
5.2 Factores de riesgo asociados a tumores mamarios	44
6. Discusión	52
Conclusiones	55
Anexos	60

Índice de figuras

Figura 1. Prevalencia de tumor mamario canino entre enero del 2021 y febrero del 2024 ...	39
Figura 2. Proporción de tumores mamarios malignos	41
Figura 3 . Proporción de tumores epiteliales malignos	42
Figura 4. Desviación estándar de pacientes con tumor mamario según la edad	45
Figura 5. Desviación estándar de la edad de esterilización.....	49
Figura 6. Frecuencia de tumores mamarios diagnosticados por histopatología en pacientes	64
Figura 7. Frecuencia de tumores mamarios identificados por histopatología.....	64
Figura 8. Proporción de tumores mamarios benignos.	64
Figura 9. Pacientes con tumor mamario canino por edades.....	65
Figura 10. Pacientes con tumor mamario por raza	65
Figura 11. Proporción de razas según su tamaño	66
Figura 12. Número total de los distintos tumores diagnosticados en perras que han sido y que no han sido pre-esterilizadas.....	66
Figura 13. Número de cada tipo de tumor mamarios según las dietas.....	67
Figura 14. Porcentaje de tumores en perras que han utilizado y que no han utilizado anticonceptivos	67
Figura 15. Número de los distintos tipos de tumores mamarios según el número de partos	68

Índice de tablas

Tabla 1. Epidemiología del cáncer mamario canino.....	15
Tabla 2. Criterios para el grado histológico de malignidad según Peña y Misdrop.....	19
Tabla 3. Grado histológico de malignidad de neoplasias mamarias según Peña y Misdrop	20
Tabla 4. Clasificación de los tumores de mama caninos	29
Tabla 5. Estadíos clínicos (Estadificación TNM)	29
Tabla 6. Frecuencia de tumores mamarios diagnosticados por paciente.	40
Tabla 7. Frecuencia de tumores mamarios diagnosticados por histopatología	40
Tabla 8. Frecuencia de tumores benignos.	41
Tabla 9 . Frecuencia de tumores mamarios malignos.....	42
Tabla 10 . Frecuencia de tumor mamario canino por rango de edad.....	45
Tabla 11. Frecuencia de tumor mamario canino por rango de edad.....	46
Tabla 12. Frecuencia de tumor mamario canino en perras pre-esterilizadas.	47
Tabla 13. Frecuencia de tumor mamario canino en perras post-esterilizadas.....	48
Tabla 14. Frecuencia de los distintos tipos de tumores mamarios según los rangos de edad de esterilización.	48
Tabla 15. Frecuencia de los tipos de tumor mamario según el tipo de alimentación.....	49
Tabla 16. Uso de anticonceptivos y presencia de los distintos tipos de tumores mamarios.	50
Tabla 17. Frecuencia del tipo de tumor según el número de partos de las pacientes.	51

Agradecimientos

Queremos expresar nuestra gratitud a nuestra tutora, la Dra. Daisy Zúñiga, por su confianza, por guiarnos tan amablemente en este proceso y facilitarnos la información necesaria para el desarrollo de este trabajo. De igual manera, agradecemos a nuestros revisores, el Dr. Fredi Carpio y la Dra. Katherine Solano, por su tiempo y dedicación en brindarnos sus sugerencias y comentarios para enriquecer este estudio.

Así mismo, agradecemos al laboratorio H&E, las clínicas veterinarias de la ciudad de Cuenca y a los dueños de los pacientes, por confiar en nosotras y colaborarnos con los datos necesarios para la investigación.

También, apreciamos el esfuerzo de aquellos profesores que nos han compartido sus conocimientos de la mejor manera, inspirándonos a ser buenos profesionales. Además, queremos agradecer el apoyo de nuestros amigos, quienes hicieron más ameno este proceso académico.

Erika y Ana Julia

Dedicatoria

A mi madre quien con su cariño me anima a seguir mis sueños y me inspira a ser mejor persona. A mi padre por ser parte de quien soy, apoyarme con su sabiduría y ser mi inspiración. Así mismo, a mis hermanos Luis Fernando y Majito por ser pacientes con mi proceso y darme una mano cuando lo necesitaba.

A Juan Diego V, por su constante apoyo en los momentos más difíciles y felices de este recorrido, agradezco profundamente su amor y cariño, así como su inquebrantable confianza en mí.

A mi perrito Teddy y mi gatita Nina, por su compañía durante las largas noches de estudio, por ser mis pacientes preferidos en las prácticas y por inspirarme a dedicarme al cuidado animal. En especial, a Gotita, mi perrita, quien me enseñó lo que es la lealtad y el amor incondicional.

A mi compañera Ana Ju, por su dedicación y responsabilidad a lo largo de esta aventura, por su amistad y ser la persona más serena, amable e inteligente que conozco.

Erika

Dedicatoria

A las personas más importantes de mi vida, a quienes debo lo que soy...

A mi madre, por ser tan fuerte y maravillosa, por ser mi ejemplo y apoyo, porque siempre ha confiado en mí. A mi padre, por darme la fuerza necesaria, por apoyarme con mis sueños y por transmitirme su amor y sensibilidad hacia los animales. A mis hermanos, Juan Pedro y Rafa, por ser tan especiales y hacerme sentir orgullosa. A mis abuelos, por el cariño infinito, son lo más valioso que tengo. A mis tías por siempre estar pendientes.

A Edinson por volverse una persona tan importante en mi vida, por todo el amor, la felicidad y la paciencia, por ayudarme a superar cada obstáculo y facilitarme este proceso. A su familia por el apoyo y cariño.

A Mizhu, la razón por la que escogí esta carrera. Al Firu, al Bolón y la Luna por llenarme el corazón con su compañía; a la Yana, al Haku y al Bumbu, por alegrarme el camino.

Finalmente, a Erika, mi compañera de tesis y de toda esta etapa, por su responsabilidad, conocimiento, sus ocurrencias y sobre todo por su amistad y ayuda en todos estos años.

Ana Julia

1. Introducción

La información que se tiene sobre tumores mamarios en hembras caninas es muy limitada a nivel mundial, ya que pocos países logran documentar información sobre las características clínicas, patológicas y epidemiológicas del cáncer en perras (Vazquez et al., 2023). Entre las neoplasias más comunes se encuentran las neoplasias de mamas, que se definen como masas de tamaño y forma variable que aparecen en cualquier sección anatómica de la glándula mamaria o incluso en la línea mamaria y que están compuestas por células propias, las cuales han tenido un crecimiento descontrolado (Jones, Hunt, & King, 1997) y según su histopatología se pueden clasificar de acuerdo a su malignidad y pronóstico (Von Euler, 2014).

El tumor mamario representa hasta el 50% de todos los tipos de neoplasias en perras (Rodríguez, 2019), con una incidencia más alta que en otras especies, e incluso llega a ser tres veces más elevada que la incidencia de tumores mamarios en humanos (Núñez & Montes de Oca, 2012). El 50% de los tumores mamarios en perras presentan características histológicas malignas (Von Euler, 2014) y se vuelven un grave problema para hembras de todas las razas y edades, presentando un rango de distribución entre los 2 y 18 años (Caicedo, Iregui, Cabarcas, & Acosta, 2012).

Los factores de riesgo que se han identificado para la presentación de esta patología son: el uso de progestágenos para la inhibición del estro, la esterilización (y la edad a la que se realiza), la obesidad a temprana edad, alimentación casera, entre otros (Von Euler, 2014).

Peñañiel (2022) observó en la ciudad de Cuenca un aumento en la incidencia de tumores mamarios en perras. En su trabajo, el porcentaje de neoplasias mamarias en 2018 fue del 15,63%, mientras que en el 2021 fue del 31,25 %.

Considerando la gran incidencia de neoplasias en perras en los últimos años y que un alto porcentaje de estas presentan características malignas, el propósito de este estudio retrospectivo es aportar información descriptiva sobre la incidencia de casos de neoplasias mamarias y los tipos más frecuentes según la clasificación histopatológica, al mismo tiempo, se podrán correlacionar las historias clínicas de los pacientes, identificando aspectos en común, con el fin de determinar los factores de riesgo que pudieran conducir a la prevención de esta patología y enriquecer el área oncológica veterinaria.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Determinar la prevalencia de tumores mamarios en perras, diagnosticados por histopatología en el periodo comprendido entre enero del 2021 y febrero del 2024

2.2 Objetivos específicos

- Identificar la frecuencia de tumores mamarios diagnosticados por histopatología en el laboratorio H&E.
- Identificar la proporción de los tipos de neoplasias mamarias diagnosticadas en perras.
- Establecer la raza, edad, alimentación, esterilización, edad de esterilización, partos y tratamientos hormonales como factores de riesgo asociados a los tumores mamarios

3. Revisión bibliográfica

3.1 Concepto de Neoplasia

El termino neoplasia es definido como “crecimiento nuevo”, es apropiadamente usado para nombrar a una masa o tumor, es decir cualquier crecimiento descontrolado de células o tejidos anormales en el organismo (Benavides, 2021). Estos términos se usan para referirse a formaciones anómalas de tejido que pueden ser benignas o malignas. La palabra “cáncer” frecuentemente se confunde con una neoplasia, pero solamente las neoplasias malignas son realmente cánceres (American Veterinary Medical Association, 2011).

3.2 Cáncer

El cáncer fundamentalmente es una enfermedad genética (generalmente no hereditaria) que afecta el crecimiento celular. Las células cancerosas no solo se dividen de forma inadecuada, sino que también son resistentes a la muerte programada, por lo que continúan dividiéndose a pesar de tener lesiones internas, como mutaciones o estrés oxidativo (Bradley, 2014).

3.3 Tumores Mamarios Caninos (TMC)

Los TMC corresponden a las neoplasias originadas en el tejido mamario, son un padecimiento heterogéneo, tanto en su manifestación clínica, como en su comportamiento biológico. Las glándulas mamarias abdominales, caudales e inguinal son las más comúnmente afectadas. Es frecuente la presentación de múltiples tumores mamarios, los cuales pueden ser del mismo o de diferente tipo histológico (Benavente et al., 2016).

3.3.1 Carcinogénesis

La carcinogénesis es el proceso que sufren las células normales para convertirse en células cancerosas, como resultado de una serie de mutaciones que produce una inestabilidad genética en un linaje particular de células somáticas (Bradley, 2014). El cáncer tiene un origen monoclonal (comienza en una célula alterada), que luego induce cambios en sus células vecinas, la carcinogénesis consta de tres etapas: iniciación, promoción y progresión (Civetta & Civetta, 2011).

La iniciación ocurre con alteraciones al nivel del genoma producidos por: agentes físicos (radiaciones ionizantes) o químicos (grasas poliinsaturadas, hormonas, toxinas). En el tumor mamario se destaca la estimulación de hormonas sexuales (Fox, 2002). En la etapa de promoción se da el crecimiento tisular por una mitosis descontrolada de células, que desencadena la formación del tumor, donde los factores de crecimiento, los receptores celulares, la angiogénesis y el microambiente tumoral juegan un papel fundamental, por

último, está la progresión que se produce únicamente en tumores malignos y que está relacionada con el progreso e invasión del tumor a otros tejidos (Civetta & Civetta, 2011).

Aspectos y factores relacionados con la carcinogénesis

Los fibroblastos asociados al cáncer (CAF) son células que secretan factores de crecimiento (factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento transformante β), metaloproteinasas y periostina, moléculas que promueven el crecimiento de los tumores. En el cáncer de mama se encuentra una expresión mayor de periostina en comparación a los adenomas mamarios (Vazquez et al., 2023). La periostina es una proteína que interactúa con múltiples receptores de superficie celular (sobre todo con las integrinas), creando señales que contribuyen al crecimiento y a la supervivencia de células malignas, a la transición epitelial-mesenquimatoso, la invasión y la metástasis (Dorafshan et al., 2022). Ocurre algo similar con la podoplanina, una glucoproteína transmembrana con una correlación positiva con el grado de malignidad histológica en el cáncer de mama canino (Ramírez, 2016).

El sistema inmunológico tiene la capacidad tanto de promover la carcinogénesis como de suprimir la progresión tumoral, dependiendo del tipo de célula inflamatoria presente. Los linfocitos T y los macrófagos del subtipo M2, están relacionados con la progresión del tumor. Las perras con tumores mamarios malignos que tienen un alto nivel de infiltrado inflamatorio con células T CD3+, células T CD4+ o macrófagos están vinculadas a tiempos de supervivencia más cortos (Vazquez et al., 2023).

Las prostaglandinas (PG) son mediadores lipídicos que también están involucradas en procesos tumorigénicos, ya que además de modular el sistema inmunológico, afecta los procesos proliferativos, la apoptosis y la angiogénesis. Las ciclooxigenasas (COX1, COX2, COX3) son las enzimas encargadas de convertir el ácido araquidónico en prostaglandina G2 y posteriormente en PGH2, precursor de los prostanoides (prostaciclina y tromboxanos). La expresión de COX2 en caninos se ha asociado con un incremento de la angiogénesis, proliferación y la infiltración de linfocitos T y macrófagos, por lo que su presencia se ha relacionado con metástasis en los ganglios linfáticos y metástasis a distancia, su aumento es más intenso en tumores mamarios malignos, reportándose en 56 -100% de las células malignas y correlacionándose con una supervivencia más corta (Vazquez et al., 2023)

Las alteraciones genéticas o metabólicas en condiciones fisiológicas normales suelen evitarse por diferentes mecanismos antiapoptóticos o apoptóticos, en el tumor mamario canino son varios los genes que se han identificado con mutaciones carcinogénicas, como en el caso del gen supresor de tumores p53, que detiene el ciclo celular y desencadena la apoptosis en

casos de daños irreparables. En el caso de las células cancerosas estos mecanismos están alterados, por lo que se va a producir un aumento en la proliferación celular y una disminución en la expresión de genes supresores de tumores, aunque en algunos casos se pueden dar mutaciones en los genes supresores de tumores, como en el caso del gen TP53, cuya expresión puede indicar un tipo de tumor más agresivo con peor pronóstico (Vazquez et al., 2023).

Los protooncogenes son genes encargados de la producción de proteínas para la proliferación y diferenciación celular, pero pueden mutar y transformarse en oncogenes, que tienen una mayor actividad de lo normal, provocando divisiones descontroladas que favorecen el crecimiento y propagación tumoral (Brandan et al., 2014). El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en su forma fosforilada se asocia con el tamaño del tumor, la necrosis, el grado mitótico, grado histológico de malignidad, la recidiva del tumor, la metástasis a distancia y el estadio clínico, ya que aumenta la angiogénesis y la agresividad de los tumores mamarios malignos. La ciclina A y la ciclina D1 son los protooncogenes que se han identificado con mayor frecuencia en el cáncer de mama canino (Vazquez et al., 2023).

3.3.2 Patogenia

Las mutaciones en el tejido mamario dan lugar a la progresión neoplásica continua desde las lesiones preneoplásicas hasta carcinomas plenamente invasivos. Los tumores de gran tamaño (generalmente, tiempo de evolución más prolongado) son frecuentemente de un fenotipo maligno, a su vez, el estado de los receptores de hormonas sexuales cambia con el incremento de la malignidad (Dobson & Lascelles, 2014). La evidencia histológica de malignidad no implica invariablemente un curso maligno (Wihrow & Vail, 2009).

La caracterización de una neoplasia maligna se basa en: evadir genes supresores de crecimiento, resistir la muerte celular, permitir la inmortalidad replicada, inducir la angiogénesis, activar la invasión y metástasis, mantener la señalización proliferativa. Además, permite la inestabilidad y mutación del genoma, usa la inflamación como promotor de crecimiento, desregula la energía celular y evita la destrucción inmunológica (Yi Chen et al., 2021).

Los tumores mamarios malignos generalmente se diseminan hacia los vasos linfáticos. La metástasis de la primera, segunda y tercera glándula mamaria se dirige a los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales o al esternón anterior. Mientras que la cuarta y quinta mama drenan hacia los ganglios linfáticos inguinales superficiales. Además, muchos carcinomas de mama eventualmente metastizarán a los pulmones (Fox, 2002). En menor medida se puede

ver una metástasis por vía hemática y la afección de otros órganos como el hígado, los riñones, el bazo, el esqueleto, el sistema nervioso central o la vagina (Von Euler, 2014).

3.3.3 Epidemiología

Los datos sobre la incidencia de tumores mamarios en perros se ven afectados por la falta de registros en los distintos países, los datos más precisos han sido emitidos por países de Europa y América del Norte, donde la incidencia varía según el país, el tiempo y la cultura de esterilización, como se observa en la Tabla 1 (Vazquez et al., 2023).

Tabla 1. Epidemiología del cáncer mamario canino

País (Ciudad/Estado)	Incidencia	Año
Italia	193 cada 100,000	2001-2008
Italia (Venecia)	250 cada 100,000	2005-2013
Suecia	111 cada 10,000	1995-2002
Reino Unido	205 cada 100,000	1997-1998
Italia (Genoa)	181.8 cada 100,000	2000-2002
Italia (Genoa)	196.6 cada 100,000	1995-1999
Italia (Genoa)	264 cada 100,000	1990-1994
Italia (Genoa)	119.2 cada 100,000	1985-1989
USA (California)	145 cada 100,000	1963-1968

Traducido de Vazquez et al. (2023)

En Europa la incidencia más alta se vio en el sur donde la castración no se realiza de forma rutinaria. En Dinamarca, en los años 2005 a 2008 un análisis de 1.878 neoplasias del registro del cáncer veterinario, encontró que 500 correspondían a tumores mamarios. En el Archipiélago Canario encontraron que de 7.362 TMC el 5.32% eran tumores mixtos, el 7,59% benignos y el 87,08% malignos, lo que corresponde a una proporción de tumores malignos mayor que lo encontrado en Dinamarca o México (Vazquez et al., 2023).

En un estudio realizado en el departamento de patología FMZ - UNAM en el período 2002-2012, se analizaron 1.917 biopsias de perros enteros que presentaban lesiones en la glándula mamaria, los resultados fueron una incidencia anual de 16,8%, de los cuales 47,7% eran benignos y 47,5% malignos. El mayor número de casos fueron de tumores epiteliales, seguido de los tumores mixtos. Los tumores diagnosticados con mayor frecuencia fueron adenoma tubular y papilar, además del carcinoma: tubular, papilar, sólido, complejo y carcinosarcoma (Salas et al., 2015).

En un estudio donde el objetivo fue caracterizar la frecuencia de neoplasias caninas diagnosticadas por histopatología durante el periodo 2003-2015 en el Laboratorio de

Histología y Patología Veterinaria de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (Lima, Perú). Se analizaron 2.620 casos de los cuales el 16.3% fueron parte del estudio. Los tumores fueron la presentación clínica más frecuente (93.7%), ubicándose principalmente en el sistema tegumentario (51.2%) y la glándula mamaria (23.6%), presentando el 72,1% del total características malignas (Aco et al., 2020).

Otro estudio también realizado en Perú concluyó que la frecuencia de neoplasias mamarias en caninos fue del 22.4% del total de procesos neoplásicos diagnosticados en el periodo 2007-2016 en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Animal de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Lipa C et al., 2019).

En el municipio Manizales-Colombia durante 2014-2017 se buscó describir la prevalencia del tumor mamario canino, el resultado fue una prevalencia general de TMC de 0.87% (139/15961). En general, dentro de las neoplasias el sistema con mayor afectación fue glándula mamaria (34.5%), seguido de la piel (21.8%) (Clavijo-Maldonado et al., 2022).

En Quito, Ecuador a partir de 13.573 historias clínicas recolectadas entre 2011 y 2014 se identificaron animales diagnosticados por citología o histopatología como positivos a algún tipo de neoplasia. La prevalencia de tumoraciones en la población fue de 4.94%, siendo más frecuente en tejidos blandos (39.3%), piel y anexos (24.4%), y en hembras, en la glándula mamaria (14.3%) (Vinuela et al., 2017).

Un estudio retrospectivo en Cuenca, Ecuador tras el análisis de 2000 historias clínicas encontró un total de 224 pacientes con neoplasias mamarias comprendidos entre el año 2018 al 2021 (Peñafiel, 2022).

3.3.4 Métodos de diagnóstico

Exploración física y signos clínicos

Los tumores mamarios pueden manifestarse como un nódulo único o múltiple y suelen ser hallados durante la exploración física asociados a la glándula mamaria o al pezón. La mayoría de masas (70%) suelen encontrarse en las glándulas 4 y 5 por la gran cantidad de tejido que presentan. Los signos clínicos que se evidencien en el animal van a depender de la malignidad del tumor (Lana et al., 2009).

Los pacientes con carcinoma inflamatorio presentan signos clínicos muy característicos, que incluyen: inflamación difusa, calor, edema, eritema, engrosamiento de la glándula mamaria y dolor a la palpación. Esta manifestación debe diferenciarse de la mastitis, que tiende a ser una inflamación localizada y suele presentarse luego del estro, la gestación o la pseudogestación (Lana et al., 2009). Este tipo de carcinoma suele manifestar signos

sistémicos, sobre todo debilidad generalizada, dolor, letargo, poliuria y polidipsia (Fesseha, 2020).

Signos clínicos de metástasis. Los animales con metástasis presentarán signos clínicos como: fatiga, pérdida de peso y letargo, entre otros, que van a depender de la severidad de la metástasis y del órgano que se vea afectado (Fesseha, 2020). En el caso de que los tumores hagan metástasis a los ganglios linfáticos iliacos internos, estos aumentarán su tamaño y pueden causar compresión del colon con subsecuentes trastornos y molestias intestinales (Lana et al., 2009). Si la metástasis se extiende a los pulmones el paciente puede presentar: tos, disnea, taquipnea, pirexia, letargia, pérdida de peso y muchas veces puede presentar claudicación en el caso de que la metástasis llegue al hueso de alguna extremidad (González, 2020). En el caso de que el hígado se encuentre afectado los signos clínicos incluyen: pérdida de peso, vómitos, anorexia, ictericia y ascitis (Williams & Niles, 2012).

Exámenes Complementarios

En el caso de sospechar un tumor maligno, antes de la cirugía se recomienda realizar radiografías de planos laterales (derecho e izquierdo) y ventrodorsal, para evaluar pulmones y ganglios esternales (Lana et al., 2009). En el caso de que exista una metástasis en los pulmones, se observará un patrón bronquial difuso, con aumento de la radiopacidad bien definida. Suelen observarse estructuras nodulares focales o múltiples, con márgenes definidos sobre el parénquima pulmonar y las estructuras vasculares son difíciles de observar por el engrosamiento del tejido intersticial (Moreno & Jiménez, 2014).

Muchas veces las radiografías para detectar metástasis torácicas pueden tener baja especificidad y sensibilidad, sobre todo en animales jóvenes, por lo que se suele recurrir a una ecografía abdominal para examinar ganglios linfáticos inguinales superficiales e iliacos. También son necesarias pruebas de laboratorio, como hemogramas y bioquímicas sanguíneas, para observar signos de inflamación y de disfunción de otros órganos, por lo que es muy importante hacer un perfil hepático, renal y un uroanálisis ante sospechas de metástasis (Von Euler, 2014).

Citología

La citología por aspiración de aguja fina no es considerada un método válido para diferenciar tumores mamarios malignos en la glándula mamaria, por la variabilidad morfológica que presentan las células mamarias durante los diferentes estadios del ciclo estral de la perra. La glándula mamaria puede presentar hiperplasias por la proliferación normal que esta presenta (Von Euler, 2014). Sin embargo, esta técnica puede utilizarse para descartar diagnósticos

diferenciales como: mastitis, lipomas o tumores mastocíticos (Vazquez et al., 2023). Además, para identificar signos de inflamación, que se presentarían por un carcinoma inflamatorio o para evaluar ganglios sospechosos de metástasis (Lana et al., 2009).

Histopatología

La histopatología es la técnica predilecta para el diagnóstico de tumores de glándula mamaria en perras, porque permite identificar el tipo de tumor y su grado de malignidad e infiltración. Las muestras pueden ser extraídas por biopsias incisionales (trucut o punch) o por biopsias excisionales (extracción quirúrgica de toda la masa), esta última siendo el método más recomendado para una evaluación completa (Sánchez & Guarín, 2013). La histopatología permite realizar una clasificación según el grado de malignidad y diferenciación celular del tumor, tomando en cuenta el tamaño, el estado de los ganglios linfáticos adyacentes y si existe o no metástasis, para obtener un pronóstico y establecer medidas de tratamiento (Von Euler, 2014).

Inmunohistoquímica

Los marcadores inmunohistoquímicos, sirven para detectar la presencia de cáncer y obtener un pronóstico según los componentes que presentan las células tumorales (Von Euler, 2014). El diagnóstico se basa en identificar:

- **Receptores de hormonas sexuales:** la expresión de ERs (receptores estrogénicos) y PRs (progestrogénicos) tienden a ser bajos en tumores malignos y nulos en casos de metástasis.
- **Índices mitóticos:** para esto se analiza el marcador de proliferación Ki-67, el organizador de la región nucleolar argirofílico (AgNOR) o el antígeno nuclear celular (PCNA), que mientras más altos sean, indican elevados grados de malignidad y peor será el pronóstico del paciente.
- **La BRCA1:** es una fosfoproteína reguladora del ciclo celular, que si se encuentra disminuida indica que el tumor presenta características malignas.
- **El P53:** es un gen supresor de tumores regulador del ciclo celular, que si se encuentra alterado o con mutaciones, se asocia a una progresión tumoral maligna (Von Euler, 2014).

3.4 Clasificación histopatológica del TMC

La base de clasificación histopatológica se centra en identificar si la neoplasia es benigna o maligna, lo cual se realiza bajo los criterios de: tipo de tumor, pleomorfismo nuclear y celular significativo, índice mitótico, presencia de áreas necróticas distribuidas aleatoriamente dentro

de la neoplasia, invasión peritumoral, linfática y metástasis a los ganglios linfáticos regionales (Goldschmidt et al., 2011).

De acuerdo a los Grados Histológicos de Nottingham (NHG) (Tabla 2 y Tabla 3), los criterios de malignidad son: **morfología, pleomorfismo nuclear y recuento mitótico**, son parámetros que se evalúan con una escala del 1 a 3 y por medio de la suma de los parámetros termina generando una calificación de bien diferenciado, moderadamente diferenciado o escasamente diferenciado (Santos et al., 2015).

El grado histológico se considera un factor pronóstico, donde un nivel más alto se asocia con un peor resultado y una tasa de supervivencia más corta (García et al., 2021).

Tabla 2. Criterios para el grado histológico de malignidad según Peña y Misdrop

Puntaje	Formación tubular	Pleomorfismo Nuclear	Índice mitótico 10HPF Hiperchromatismo
1	Formación tubular >75% de la muestra ¹ Formación tubular bien marcada. ²	Núcleo pequeño uniforme o regular y nucléolos ocasionales ¹ Pleomorfismo nuclear leve. ²	0 – 9 mitosis/10HPF. ¹ Núcleos hiperchromáticos ocasionales por HPF. ²
2	Formación moderada de disposiciones tubulares mezcladas con áreas de crecimiento de tumores sólidos. ¹ Formación moderada de túbulos. ²	Grado moderado de variación en el tamaño y la forma del núcleo, núcleo hiperchromático y presencia de nucléolos (algunos de los cuales pueden ser prominentes). ¹ Variación nuclear moderada en tamaño nuclear y tinción. ²	10 – 19 mitosis/10HPF. ¹ 2 – 3 núcleos hiperchromáticos o figuras mitóticas por HPF ²
3	Formación mínima o nula de túbulos. ¹ Pocos o ningún túbulo. ²	Marcada variación en el tamaño y la forma del núcleo, núcleo hiperchromático, a menudo con nucléolos uno o más prominentes. ¹	>20 mitosis/10HPF. ¹ 2 – 3 núcleos hiperchromáticos o figuras mitóticas por HPF. ²

Marcado pleomorfismo
nuclear y tinción.²

Nota. Peña¹; Misdrop². Fuente: (Goldschmidt et al., 2011)

Tabla 3. Grado histológico de malignidad de neoplasias mamarias según Peña y Misdrop

Puntaje total	Grado de malignidad
3 a 5	I (bajo) ¹ Bien diferenciado ²
6 a 7	II (intermedio) ¹ Moderadamente diferenciado ²
8 a 9	III (alto) ¹ Pobrementemente diferenciado ²

Peña¹; Misdrop². Fuente: (Goldschmidt et al., 2011)

En histología, los tumores mamarios caninos se clasifican en:

- **Tumores epiteliales malignos (Carcinomas):** in situ, simple, tubular, túbulo papilar, quístico papilar, cribiforme, micro papilar invasivo, sólido, comedocarcinoma, anaplásico, complejo, mioepitelioma, mixto, ductal o papilar intraductal.

Tipos especiales de carcinomas: células escamosas, adenoescamoso, mucinoso, rico en lípidos, células fusiformes, mioepitelioma, células escamosas: variante de células fusiformes o carcinoma inflamatorio.

- **Tumores mesenquimales malignos (Sarcomas):** osteosarcoma, condrosarcoma, fibrosarcoma, o hemangiosarcoma.
- **Tumor mamario mixto maligno:** carcinosarcoma
- **Neoplasias benignas:** adenoma simple, adenoma complejo, adenoma basaloide, fibroadenoma o tumor benigno mixto.

3.4.1 Clasificación histológica de los carcinomas

Carcinoma in situ: Se observan nódulos bien delimitados que no se han extendido a través de la membrana basal hacia el tejido mamario circundante, hay pérdida de polaridad celular y pérdida de la arquitectura normal, con capas de células dentro de los conductos, a menudo hay áreas de hiperplasia lobulillar dentro del tejido mamario adyacente a la neoplasia. En algunos casos puede presentar áreas de proliferación de células neoplásicas intraductales

de un carcinoma en otra parte de la glándula mamaria. La anisocariosis y anisocitosis son moderadas (Goldschmidt et al., 2011). Este tipo de carcinoma puede permanecer durante años sin crecer (Benavides, 2021).

Las células de este tipo de neoplasia se encuentran en mitosis y se caracterizan por ser densas y por estar empaquetadas en túbulos irregulares. Estas varían de poligonales a cúbicas, tienen una escasa cantidad de citoplasma eosinofílico y una proporción núcleo - citoplasma alto. Los núcleos suelen ser hipercromáticos, centrales, redondos u ovalados con cromatina agrupada y un único nucléolo basófilo central o pueden ser vesiculares con un nucléolo pequeño (Goldschmidt et al., 2011).

Carcinoma Simple: Caracterizado por componerse de un solo tipo de célula, las cuales se asemeja a las células epiteliales lumbinales o a las células mioepiteliales (Benavides, 2021). Estos carcinomas se clasifican en: tubulares, papilares, tubulopapilares, papilares-quísticos y cribiformes.

- **Carcinoma tubular.** Son comunes en el perro y su naturaleza es infiltrativa. La anisocariosis y su actividad mitótica incrementada los diferencian de los adenomas y otros carcinomas (Goldschmidt et al., 2011).

Las células de este tipo de carcinoma son de morfología variable, predominantemente dispuestas en forma tubular, el revestimiento de los túbulos suele tener de 1 a 2 células de espesor, el citoplasma suele ser eosinofílico y de márgenes relativamente distintos. Pueden tener núcleos únicos y muy grandes o múltiples y pequeños, que pueden ser: hipocrómicos, normocrómicos o hipercrómicos (Goldschmidt et al., 2011).

Hay que recordar que el estroma intertubular está formado por vasos y fibroblastos, y puede haber un infiltrado de células plasmáticas, linfocitos y macrófagos. Y cuando las células neoplásicas invaden el tejido mamario circundante pueden desencadenar una respuesta estromal, incluida la proliferación extensa de miofibroblastos (Goldschmidt et al., 2011).

- **Carcinoma tubulopapilar.** Es semejante en muchas características con el carcinoma tubular pero se distingue por la presencia de papilas que están apoyadas por un fino estroma del tejido conectivo fibrovascular, característico por ser altamente invasivo al sistema linfático y vascular y produciendo metástasis en muy corto tiempo (Benavides, 2021).
- **Carcinoma quístico papilar.** La diferencia con el tipo tubular es que las papilas se extienden hacia la luz tubular marcadamente dilatada y quística. Las papilas están sostenidas por un fino estroma fibrovascular y la luz tubular puede contener material

eosinofílico, a menudo floculante, mezclado con granulocitos en degeneración y macrófagos espumosos (Goldschmidt et al., 2011).

- **Carcinoma cribiforme.** Es poco común, las células epiteliales se disponen en forma de tamiz, los lúmenes de los túbulos son muy pequeñas, a menudo redondas y están rodeadas por puentes de células neoplásicas. El tejido conectivo intersticial es escaso, la anisocariosis y la anisocitosis son moderadas. Sus células varían de columnares a poligonales, y a menudo tienen escaso citoplasma eosinofílico homogéneo. La etapa de mitosis en la que se pueden encontrar es variable (Goldschmidt et al., 2011).

Carcinoma micro papilar invasivo: Es un tumor agresivo poco frecuente, su característica es un patrón de pequeños agregados irregulares intraluminales y pequeñas papilas que no tienen un tallo fibrovascular de soporte creciendo a lo largo de las paredes ductales y se infiltran en el estroma colágeno periductal (Geovanni. D et al., 2013). Las células son pleomorfas y cuboides a poligonales y tienen escaso citoplasma eosinofílico. Los núcleos son centrales y ovalados, con un nucléolo central grande y cromatina granular hipercromática. La anisocariosis y anisocitosis son de moderadas a graves, el índice mitótico es alto y tienen un alto potencial metastásico (Goldschmidt et al., 2011).

Carcinoma sólido: La anisocariosis y la anisocitosis son de moderadas a graves y la mitosis es variable. La infiltración de células neoplásicas se puede encontrar a la periferia en vasos linfáticos, con metástasis a los ganglios linfáticos regionales (Goldschmidt et al., 2011).

Las células del carcinoma sólido son muy compactas y están dispuestas predominantemente en láminas, cordones o masas sólidas, sin luz. Forman lóbulos densos y de tamaño irregular sostenidos por un fino estroma fibrovascular. Las células son poligonales a ovaladas y a menudo con márgenes mal delimitados y escaso citoplasma eosinofílico a basófilo. Por otro lado, los núcleos suelen ser ovalados y a menudo hipercromáticos con cromatina gruesa punteada y un único nucléolo basófilo central (Goldschmidt et al., 2011)

Comedocarcinoma: Su característica principal son las áreas necróticas con abundante material eosinofílico amorfo mezclado con restos celulares, neutrófilos necróticos y macrófagos en el centro de los agregados de células neoplásicas. Se cree que la necrosis es una combinación de apoptosis y cariorrexis. El tejido adyacente que no presenta necrosis consiste en agregados de células muy agrupadas dispuestas en focos sólidos, nidos, cordones o túbulos, sostenidos por un fino estroma de tejido conectivo fibrovascular. En la mayoría de casos las células no forman túbulos, es decir son sólidos. E igual que el anterior, puede existir infiltración a los vasos linfáticos con metástasis a los ganglios linfáticos regionales (Goldschmidt et al., 2011).

Carcinoma anaplásico: Es caracterizado como el tumor más grave y agresivo, sus células cancerosas se multiplican muy rápido y alcanzan a guardar poco o nada de su parecido con las células normales, demostrando una invasión de células individualizadas o en pequeños grupos de forma difusa del tejido conectivo interlobular y los vasos linfáticos por las células neoplásicas (Benavides, 2021). Su gran capacidad infiltrativa genera una rápida y marcada presentación de células neoplásicas en tejido intersticial, vasos linfáticos y pulmón (Goldschmidt et al., 2011).

Las células de este tipo de tumor se caracterizan por tener citoplasma eosinofílico y por estar distribuidas en pequeños grupos. Los núcleos se pueden presentar con pequeñas cantidades de sangre, son redondos y ovalados, con frecuencia se presentan con múltiples nucléolos de tamaños variables, la anisocariosis y anisocitosis suele ser grave con una mitosis alta (Goldschmidt et al., 2011)

Carcinoma que surge en un adenoma complejo o un tumor mixto benigno: Se diferencian de su contraparte benigna en que multifocalmente hay áreas de células epiteliales mucho más pleomórficas con mayor número de mitosis (Goldschmidt et al., 2011).

Carcinoma complejo: Está compuesto tanto por células neoplásicas malignas de tipo epitelial y mioepitelial benigno con un estroma fibrovascular, la necrosis de estas células epiteliales puede ser focal o multifocal y pueden estar presentes focos ocasionales de diferenciación escamosa. Está compuesto de dos poblaciones celulares con un mismo estroma fibrovascular donde las células epiteliales son irregulares y se encuentran varias capas de ellas dispuestas en los túbulos. También hay una gran cantidad de mitosis, anisocariosis y anisocitosis y las células mioepiteliales se encuentran con bordes irregulares en su citoplasma, con poca: cantidad eosinofílica, anisocariosis y anisocitosis, pero si se va a caracterizar por la infiltración de células linfocíticas y plasmocíticas (Benavides, 2021).

Carcinoma y mioepitelioma maligno: Se caracteriza por la presencia de dos poblaciones celulares sostenidas por un estroma fibroso moderado. La primera población está compuesta de células cúbicas a columnares dispuestas en túbulos y nidos irregulares. A la periferia de los túbulos y nidos se encuentra la segunda población de células. Estas tienen gran cantidad de citoplasma eosinofílico, sus núcleos van de vesiculares, ovalados a fusiformes. Hay anisocariosis y anisocitosis y se encuentra un número variable de mitosis. Se requiere inmunohistoquímica para confirmar la presencia del componente mioepitelial neoplásico (Goldschmidt et al., 2011).

Carcinoma mixto: Tiene una combinación de células malignas, poseen 3 o más poblaciones celulares diferentes, apoyadas por un estroma fibrovascular, a diferencia del tipo mixto

benigno tienen mayor celularidad y pleomorfismo en el componente epitelial, aumento mitótico, focos de necrosis y un patrón de crecimiento infiltrativo. Es infrecuente, y además estas células están conformadas de: tejido cartilaginoso, hueso y/o tejido adiposo (Benavides, 2021).

Carcinoma ductal: Se observan conductos interlobulillares y es la contraparte del adenoma ductal. Las células están dispuestas en cordones y túbulos que rodean los lúmenes en forma de hendidura que a menudo están revestidas por una doble capa de células epiteliales, que exhiben anisocariosis y anisocitosis, también hay numerosas figuras mitóticas. Hay áreas focales o multifocales de diferenciación escamosa y queratinización, con gránulos queratohialinos intracitoplasmáticos dentro de algunas células (Goldschmidt et al., 2011).

Carcinoma papilar intraductal: Hay proliferación de una multicapa de células epiteliales con características de malignidad que no se observa en los adenomas papilares intraductales, solo proliferan en el tejido conectivo fibroso y las células mioepiteliales aún se conservan como el estroma de soporte de las papilas (Benavides, 2021).

Las células presentan una proporción nuclear – citoplasmática más alta, pleomorfismo nuclear y celular, con un mayor número de células mitóticas (Goldschmidt et al., 2011).

3.4.2 Neoplasias epiteliales malignas: tipos especiales

Carcinoma de células escamosas. Está compuesto únicamente de epitelio escamoso. El origen de la neoplasia son las células escamosas del conducto del pezón o en células epiteliales ductales que han sufrido metaplasia escamosa y transformación neoplásica. Es difícil diferenciar la neoplasia escamosa propia del pezón de aquellos que tienen su origen en la epidermis adyacente (Goldschmidt et al., 2011).

Hay islas de células epiteliales, a la periferia se encuentran células pequeñas con citoplasma basófilo, mientras que en el centro de los lóbulos las células y los núcleos son grandes, se puede presentar un infiltrado celular inflamatorio agudo y crónico, las células producen tonofilamentos de queratina intracitoplasmática. Al igual que la mayoría de los carcinomas de células escamosas cutáneas la invasión linfovascular y la metástasis a los ganglios linfáticos son poco frecuentes (Benavides, 2021).

Carcinoma adenoescamoso. Compuesto por células de tipo escamoso y células de tipo glandular que se presentan muy pocas veces, pero presentan una invasión linfovascular y metástasis alta (Benavides, 2021).

Carcinoma mucinoso. Es poco común, y está caracterizado por una abundante producción de mucina, las células productoras de moco pueden ser células individuales o formar túbulos

y nidos. Deben diferenciarse de los carcinomas complejos con abundante matriz extracelular similar a la mucina, el diagnóstico definitivo es por inmunohistoquímica (Goldschmidt et al., 2011).

Carcinoma rico en lípidos. Se puede encontrar en perras jóvenes enteras. Las células que se observan están dispuestas en láminas con trabéculas fibrovasculares discretas y focos de necrosis. Las células son irregulares, van de redondas a ovaladas con abundantes vacuolas pequeñas y una única vacuola grande a la periferia del núcleo. La anisocitosis y anisocariosis van de moderadas a graves con un número variable de mitosis. Algunas veces muestran invasión linfática y metástasis en los ganglios linfáticos (Goldschmidt et al., 2011).

Neoplasia de células fusiformes. La forma fusiforme de las células no es necesaria para diagnosticar la neoplasia, es necesaria la inmunohistoquímica, para diferenciarlo de sarcomas de células fusiformes (Goldschmidt et al., 2011).

Mioepitelioma maligno. Su origen es desde las células mioepiteliales de ovaladas a fusiformes, la anisocariosis y anisocitosis son considerables con un número variable de mitosis (Goldschmidt et al., 2011). Las células presentan un citoplasma muy escaso con vacuolas intracitoplasmáticas levemente y entre ellas se puede presentar material fibrilar escaso. También puede haber pequeñas cantidades de eosinófilos y basófilos (Benavides, 2021).

Carcinoma de células escamosas (variante de células fusiformes). Consta de islas y cordones de células epiteliales sostenidas por un fino estroma fibroso. Las células y los núcleos son grandes y fusiformes, las células producen tonofilamentos de queratina intracitoplasmática y puentes intercelulares. También hay focos ocasionales irregulares de diferenciación epitelial escamosa (Benavides, 2021).

Carcinoma (variante de células fusiformes). Las células predominantes tienen forma de huso. Al igual que la clasificación anterior la neoplasia consiste en islas y cordones de células epiteliales con un estroma fibrovascular, las células y los núcleos son grandes y fusiformes. Los núcleos suelen tener un nucléolo prominente, el citoplasma es eosinofílico, pero no muestra acumulación de tonofilamentos de queratina intracitoplasmáticas y no se ven desmosomas. Hay anisocariosis y anisocitosis moderadas y un número variable de mitosis. La inmunohistoquímica (AE1/AE3) confirmará el origen epitelial de la neoplasia (Goldschmidt et al., 2011).

Carcinoma inflamatorio. El aspecto macroscópico muestra edema, eritema, ulceración y firmeza de las glándulas mamarias, mientras que microscópicamente se caracteriza por una invasión a los vasos linfáticos dérmicos por la embolia neoplásica. Es una forma

extremadamente agresiva de cáncer mamario, por lo que la cirugía no es beneficiosa (Benavides, 2021). El bloqueo de los vasos linfáticos superficiales por parte de las células tumorales es responsable del edema severo que provoca la neoplasia (Goldschmidt et al., 2011).

3.4.3 Neoplasias mesenquimales malignas (sarcomas)

Osteosarcoma. Es la neoplasia mesenquimal más común de la glándula mamaria canina y a menudo, hay antecedentes del crecimiento rápido y reciente de una masa que ha estado presente durante algún tiempo. La forma de las células varía de fusiformes a estrelladas y ovoides, asociadas con islas de osteoide tumoral y/o formación ósea. Con frecuencia se encuentra mitosis y al igual que otros osteosarcomas la metástasis es por vía hematógena hacia los pulmones (Goldschmidt et al., 2011).

Condrosarcoma. Es una neoplasia mamaria poco común que a menudo es multilobulada. Las células neoplásicas de la periferia de los lóbulos son pequeñas con núcleos redondos hipercromáticos y a veces células binucleadas o multinucleadas. El contorno nuclear suele ser irregular y los nucléolos son prominentes, la mitosis es variable. La matriz condroide basófila que se asocia con los núcleos neoplásicos es variable en cantidad y calidad, pero esto no tiene valor como indicador pronóstico (Goldschmidt et al., 2011).

Fibrosarcoma. Se presenta con poca frecuencia ya que puede surgir de una neoplasia ya preexistente o del estroma intersticial de la glándula, las células que se observan son fusiformes entrelazadas que tienen bordes celulares indistintos con una pequeña cantidad de citoplasma fibrilar eosinofílico (Benavides, 2021).

Hemangiosarcoma. Se pueden encontrar hemangiosarcomas primarios originados en la glándula mamaria, no del tejido dérmico ni subcutáneo. Histológicamente es idéntica a los hemangiosarcomas del bazo y del tejido subcutáneo (Goldschmidt et al., 2011).

3.4.4 Tumor mamario mixto maligno

Carcinosarcoma. Está compuesto por células que son morfológicamente parecidas al componente epitelial y el tejido conectivo, siendo ambos tipos malignos. Es una neoplasia poco común, pero en caso de presentarse suele hacerlo como un carcinoma u osteosarcoma. El componente epitelial hace metástasis a través de los vasos linfáticos regionales y los pulmones, mientras que el componente mesenquimatoso lo hace por vía hematógena a los pulmones (Goldschmidt et al., 2011).

3.4.5 Neoplasias mamarias benignas

Adenoma simple. Tipo de tumor no cancerígeno que comienza a proliferar en el epitelio glandular y genera lesiones nodulares no infiltrativas bien delimitadas con un estroma fibrovascular. Las células están dispuestas en túbulos que ocasionalmente tienen una secreción amorfa. Los túbulos están cubiertos por una sola capa de células cúbicas a columnares con una cantidad moderada de citoplasma eosinofílico. Los núcleos son centrales, de redondos a ovalados con cromatina finamente punteada y un pequeño nucléolo central. La anisocariosis y la anisocitosis son mínimas con pocas figuras mitóticas (Benavides, 2021).

Adenoma papilar intraductal. La neoplasia tiene un patrón de crecimiento papilar arborescente sostenido por un tallo fibrovascular. Las papilas pueden desarrollarse en un solo foco o en múltiples focos en varios conductos (Goldschmidt et al., 2011). Hay presencia de células anormales o neoplásicas en el revestimiento de un conducto inflamado de la glándula mamaria, conocido como conducto ectásico (Benavides, 2021). Las células epiteliales de la superficie forman una sola capa, tienen un núcleo normocrómico ovalado y una pequeña cantidad de citoplasma eosinofílico, bajo el epitelio hay una capa de células mioepiteliales, el estroma de soporte son fibroblastos, colágeno y vasos sanguíneos. La mitosis es rara y los conductos pueden distenderse formando un cistoadenoma papilar. Puede ocurrir esclerosis, y ocasionalmente hay áreas de hialinización con atrapamiento epitelial, lo cual puede confundirse con un carcinoma (Goldschmidt et al., 2011).

Adenoma ductal. La masa neoplásica se encuentra dentro de la luz de un/unos conductos ectásicos. Las células que lo componen están dispuestas en una capa luminal y basal. Las células lumbinales son cúbicas a columnares con márgenes relativamente indistintos y un citoplasma eosinofílico de escaso a moderado, están presentes áreas de diferenciación escamosa con cierta acumulación de restos queratinosos dentro de la luz ductal. La anisocitosis, anisocariosis y las mitosis son mínimas. La forma de esta neoplasia es idéntica al adenoma ductal apocrino de la piel (Goldschmidt et al., 2011).

Fibroadenoma. Es poco frecuente y puede surgir a partir de otro tumor ya existente. Las células de esta neoplasia están rodeadas por un estroma fibroso y epitelial. Presentan una anisocitosis y anisocariosis leve y división mitótica alta, pero sin infiltración hacia otros tejidos. La neoplasia está formada por túbulos revestidos por células cuboidales o columnares con núcleos redondos y uniformes, las células estromales fibroblásticas tienen núcleos alargados con poco citoplasma y márgenes celulares poco definidos, generando que las neoplasias tengan un tejido conectivo fibroso más denso con hialinización del estroma (Benavides, 2021).

Mioepitelioma. Es una neoplasia rara compuesta por células fusiformes dispuestas en haces cortos mezcladas con matriz mixoide. Las células tienen bordes mal delimitados, escaso citoplasma fibrilar y un núcleo hipocromático redondo con cromatina punteada. La anisocariosis y anisocitosis son mínimas y el índice mitótico es bajo. Las células mioepiteliales pueden ser identificadas por inmunohistoquímica (Goldschmidt et al., 2011).

Adenoma complejo. Es frecuente en caninos y su característica principal es que tiene proliferación tanto epitelial como mioepitelial y cantidades variables de estroma fibroso. Los túbulos están revestidos por células epiteliales cuboidales a columnares con una cantidad moderada de citoplasma eosinofílico, sus núcleos son redondos u ovalados con cromatina finamente punteada o marginada y un solo nucléolo basófilo central. La anisocariosis y la anisocitosis suelen ser mínimas (Benavides, 2021).

Tumor mixto benigno. Tiene proliferación tanto epitelial como mioepitelial con focos de cartílago y/o hueso, por lo que tiene más de dos poblaciones celulares y cantidades variables de estroma fibroso. La primera población está compuesta por túbulos y cordones revestidos por células cúbicas a columnares y que tienen una cantidad moderada de citoplasma eosinofílico. Los núcleos son redondos u ovalados con cromatina finamente punteada o marginada y un único nucléolo basófilo central. La anisocariosis y anisocitosis son mínimas. La segunda población de células son fusiformes estrelladas con bordes mal demarcados, los núcleos son iguales a la primera población, con la diferencia de que son fusiformes, también hay una abundante matriz mixoide fibrilar basófila. Multifocalmente están presentes áreas de cartílago y/o hueso y/o tejido adiposo, que podrían resultar del cambio metaplásico de las células epiteliales, mioepiteliales y las células estromales intersticiales. El hueso en los tumores mixtos se produce por osificación endocondral del cartílago formado por las células mioepiteliales o por osificación intramembranosa del tejido conectivo del estroma (Goldschmidt et al., 2011).

3.4.6 Estadificación de los tumores mamarios en perras

La estadificación nos permitirá planificar el tratamiento adecuado para el caso. La información necesaria para determinar el estado clínico del tumor es: evaluar el tamaño del tumor primario, evaluar los nódulos linfáticos regionales e identificar signos de metástasis a distancia, incluyendo nódulos linfáticos y pulmones, como se muestra en la Tabla 4 y la Tabla 5 (Raya, 2015).

Al evaluar el tumor primario las características a considerar son: crecimiento rápido, tamaño, evidencia clínica de invasión (fijación a la piel o fascia), ulceración y evidencia clínica de carcinoma inflamatorio (Lana et al., 2009).

Las localizaciones más comunes de metástasis a distancia son los pulmones, nódulos linfáticos sublumbar, esternales y preescapulares, el hígado y raramente el hueso (Lana et al., 2009).

Tabla 4. Clasificación de los tumores de mama caninos

T: Tamaño del tumor primario.	N: afectación de nódulos linfáticos regionales.	M: metástasis a distancia.
T1: <3cm	N0: no hay metástasis	M0: no se detectan metástasis
T2: 3 – 5cm	N1: metástasis a nódulos linfáticos regionales	M1: se observan metástasis a distancia
T3: > 5cm		
De diámetro máximo		

La afección de nódulos linfáticos regionales se reconoce por citología o histopatología.

Fuente: (Raya, 2015).

Tabla 5. Estadios clínicos (Estadificación TNM)

Estadio	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N1	M0
IV	T1,T2 o T3	N1	M0
V	T1,T2 o T3	N0 o N1	M1

Nota. Estadios clínicos según la estadificación de TMC (Tumores mamarios caninos). T: Tamaño del tumor primario (según el diámetro); N: afectación de nódulos linfáticos regionales; M: metástasis a distancia (los subtipos se basan en la Tabla 4). Fuente: (Raya, 2015).

3.5 Comportamiento y Pronóstico de los TMC

Una de las principales diferencias entre los tumores mamarios malignos y benignos es su comportamiento biológico, que junto con la clasificación histopatológica, permite identificar si la neoplasia puede tener un curso maligno. Es muy importante asociar la posible situación clínica con el tipo de tumor para determinar la probabilidad de recidivas y de metástasis que caracteriza a cada tipo de neoplasia (Von Euler, 2014). Dentro de los principales indicadores de que el tumor mamario es de tipo benigno se encuentran que: el tumor sea menor a 3 cm de diámetro; la masa se encuentre bien delimitada; no exista invasión de los ganglios linfáticos; presenten receptores de estrógenos (ERs) y receptores de progesterona (PRs) (Lana et al., 2009). Mientras que, según Lana, et al. (2009) los factores asociados a tumores

maligos son: invasión de otros tejidos y ganglios linfáticos, disminución de los ERs, ulceración, tamaño mayor a 3 cm y el tamaño de las fibras de colágeno. Esta última característica se debe a que el cáncer suele degradar los componentes de la matriz extracelular, entre ellos el colágeno, por esta razón los carcinomas que suelen tener un pronóstico desfavorable se pueden identificar porque presentan fibras cortas (Garcia et al., 2021).

3.5.1 Tumores Mamarios Malignos

Los tumores mamarios suelen tener un crecimiento rápido, de carácter infiltrativo y normalmente se diseminan a través de los vasos linfáticos. En el caso de las 3 primeras glándulas mamarias (con una disposición de craneal a caudal: torácicas craneales, torácicas caudales y abdominales craneales), la metástasis suele seguir el drenaje linfático hacia el nódulo axilar o hacia el esternal anterior. La 4ta glándula (abdominal caudal) y la 5ta glándula (inguinal), en el caso de presentar tumores malignos, drenan hacia los linfonodos inguinales superiores. Muchos de los tumores mamarios malignos hacen metástasis al pulmón y a otros órganos (Fox, 2002).

Tumores epiteliales malignos (carcinomas). Según el estudio realizado por Burrai et al., (2020) los carcinomas se presentan en el alrededor del 50% de los casos de perras con neoplasias mamarias. En la mayoría de los casos estos se encuentran en el conducto galactóforo, pero también pueden originarse en la piel de la glándula mamaria (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, carcinoma de las glándulas apocrinas y melanoma maligno) y en los acinos (carcinomas esferoidales, los carcinomas adenocarcinomatosos y metaplasicos) (Lana et al., 2009).

El carcinoma no invasivo suele tener un buen pronóstico, con poca recidiva y metástasis, a menos que el carcinoma haya invadido el estroma, en este caso más de la mitad de las perras sometidas a mastectomía suelen presentar recidiva y/o metástasis. En el caso de que el carcinoma haya invadido los vasos sanguíneos o linfáticos se dará una recidiva en el 97% de los casos (Lana et al., 2009).

- **Carcinoma In Situ:** Esta neoplasia no invasiva se caracteriza por tener nódulos bien delimitados y por no extenderse a la membrana basal del tejido mamario adyacente. Su pronóstico es bueno luego de realizar la mastectomía, donde menos del 20% de las perras presentan recidiva o metástasis dentro de los 2 primeros años (Lana et al., 2009).
- **Adenocarcinoma Complejo:** Es un tumor maligno con una estructura glandular diferenciada manteniendo las características del epitelio secretor, el alveolo y el

mioepitelio. Tiene poca probabilidad de metástasis y su pronóstico es favorable luego de la escisión completa. Suelen tener una supervivencia de 21 meses (Wihrow & Vail, 2009).

- **Carcinoma Simple:** Incluyen los carcinomas tubulares, los túbuloalveolares y los papilares, que son tumores muy invasivos y con diseminación a distancia, lo que produce que el pronóstico sea desfavorable. Uno de los más comunes en el perro es el carcinoma tubular (Wihrow & Vail, 2009).
- **Carcinoma sólido:** Este tipo de tumor carece de estructuras lumenares, es muy invasivo y tiene metástasis temprana, lo que hace que el pronóstico sea reservado (Wihrow & Vail, 2009).
- **Carcinoma anaplásico:** Esta neoplasia tiene un bajo grado de diferenciación, con un tejido heterogéneo y desorganizado. Es de los tumores más malignos y suele invadir los vasos sanguíneos y linfáticos, lo que produce signos de inflamación (Von Euler, 2014). El pronóstico de este carcinoma es bastante malo y además presenta una alta reincidencia a las pocas semanas o al mes desde la extirpación quirúrgica radical. El carcinoma de tipo anaplásico tiene un índice de supervivencia postoperatorio muy bajo (aproximadamente 2,5 meses) (Wihrow & Vail, 2009).
- **Carcinoma de las células escamosas:** Suele presentarse con poca frecuencia pero su pronóstico es desfavorable, porque suele hacer metástasis temprana a los ganglios linfáticos regionales (Wihrow & Vail, 2009).
- **Carcinoma mixto:** Este tipo de tumor no es muy común en perros y suele estar conformado por un componente epitelial maligno y un componente mesenquimal benigno, además son infiltrantes (Wihrow & Vail, 2009).
- **Carcinoma inflamatorio:** Los carcinomas inflamatorios tienen un mal pronóstico, con recidivas a las pocas semanas o al mes desde la extracción quirúrgica y generalmente tienen un promedio de supervivencia de 25 días (Wihrow & Vail, 2009). Se caracterizan por su evolución agresiva y porque suelen encontrarse ulcerados (Von Euler, 2014). Este tipo de carcinoma suele invadir a los vasos linfáticos dérmicos, que suelen verse bloqueados por émbolos de células neoplásicas, lo que causa un edema severo (Goldschmidt et al., 2011).

Tumores mesenquimales malignos (sarcomas). Los sarcomas suelen considerarse como el tipo de tumor mamario con el peor pronóstico, los perros suelen tener una esperanza de vida entre 9 y 12 meses (Lana et al., 2009). Su presencia es poco común, representando solo el 2% de los casos de neoplasias mamarias. Este tipo de neoplasia tiene una recidiva muy elevada luego de la mastectomía (Trigo et al., 2016). El 75% de los sarcomas suelen hacer

metástasis por vía hemática (Von Euler, 2014). Dentro de los sarcomas se encuentran: los osteosarcomas, condrosarcomas, fibrosarcomas y los hemangiosarcomas (Goldschmidt et al., 2011).

- **Osteosarcoma:** Es la neoplasia mesenquimatosa más común de la glándula mamaria canina, tiene un crecimiento rápido y suele hacer metástasis por vía hematógena, llegando a afectar sobre todo a los pulmones (Goldschmidt et al., 2011).

Tumores Mamarios Mixtos Malignos. Los tumores mixtos malignos suelen tener menor incidencia que los tumores mixtos benignos, presentándose en un 33% del total de los tumores mixtos. Estos tumores a diferencia de los de tipo benigno, suelen tener un desarrollo rápido, que dura pocas semanas y pueden extenderse por vía linfática o sanguínea. El pulmón suele ser el primer órgano afectado por la metástasis, pero también puede afectar al hígado, al riñón y los huesos. La metástasis suele ocurrir hasta un año después de la mastectomía inicial y los perros que la presentan pueden tener o no tumores evidentes (Fesseha, 2020).

- **Carcinosarcoma:** El componente de tipo epitelial hace metástasis por vía linfática y el componente conectivo por vía hematógena, sobre todo a los pulmones. La mayoría de las veces se presenta como un carcinoma y un osteosarcoma (carcinosarcoma) (Goldschmidt et al., 2011).

3.5.2 Tumores Mamarios Benignos

Los tumores mamarios benignos tienen un comportamiento que no produce daños graves ni dificultades en el animal, el crecimiento suele ser lento y no infiltrativo, además, no ocasionan metástasis ni se adhieren a la piel; su forma es ovoide o esférica, de consistencia firme con una superficie lisa o lobulada. Estas masas suelen ser móviles y su pronóstico es bueno (Uriburu, 2016).

Adenomas. Dentro de los tumores benignos epiteliales hay varios tipos de adenomas, dependiendo de su ubicación, estos pueden ser: adenomas epiteliales (acinares, del conducto galactóforo, fibroadenomas, papilomas del conducto galactóforo y mioepiteliomas) (Trigo et al., 2016).

- **Fibroadenoma.** En el caso de estas neoplasias, se puede presumir el tiempo que tienen, dependiendo de las características de su tejido conectivo, porque las masas más antiguas tienen el tejido conectivo fibroso más denso, este tipo de tumores son redondos y bien definidos, con consistencia firme y no causan sensibilidad a la palpación (Goldschmidt et al., 2011).

Tumores Mixtos Benignos. Es la neoplasia más común de la glándula mamaria en el caso de las perras y su crecimiento es paulatino, durante varios meses. Este tipo de tumor puede llegar a producir mucina, cartílago o hueso por la metaplasia de las células mioepiteliales (Trigo et al., 2016)

3.6 Factores de Riesgo asociados al desarrollo de TMC

Raza

A pesar de que los tumores mamarios pueden afectar a cualquier raza, incluso a perras mestizas, existen algunas predisponentes a desarrollar esta patología, sobre todo en el caso de razas pequeñas como: spaniel, caniche y teckel (dachshund) (Lana et al., 2009). Según el análisis estadístico realizado por Burrai et al. (2020), sobre los factores de riesgo y el comportamiento biológico de los tumores mamarios en caninos, la mayoría de casos de TMC se dan en razas puras (61%), teniendo una alta incidencia en la raza yorkshire y en el caso de las razas grandes en los pastores alemanes.

A pesar de que las razas grandes son menos predisponentes a TMC, la incidencia de tumores malignos que presentan es mayor a las razas pequeñas (58% vs 25%) (Lana et al., 2009). Los tumores de origen mixto, como los carcinomas complejos (CC) y los carcinosarcomas (CAS) suelen presentarse con mayor frecuencia en las razas: beagle, bóxer y en los perros mestizos, mientras que los tumores epiteliales pueden asociarse a los perros malteses (Salas et al., 2015).

Edad

La edad es un factor predisponente para el desarrollo de tumores tanto en humanos como en animales y entre las teorías que describen el aumento de la incidencia del cáncer con el paso de los años se encuentran: la exposición prolongada a carcinógenos (las células somáticas sufren mutaciones, que con el paso del tiempo y las divisiones celulares pueden convertirse en malignas y desarrollar una neoplasia); la susceptibilidad de las células envejecidas a carcinógenos; la disminución de la habilidad del ADN para la reparación (las células pierden la capacidad de reparación por el daño que producen ciertos factores como la radiación); la activación de oncogenes y la disminución de la actividad de los genes supresores de tumores, entre otros (Flores, 2017).

Según las investigaciones de Caicedo, et al. (2012) se puede decir que el rango de edad medio en que los perros suelen presentar tumores mamarios es de 2 a 18 años. Sin embargo, es menos probable su aparición en perras menores a 4 años de edad (Lana et al., 2009). Las neoplasias malignas suelen presentarse con mayor frecuencia en perros con una media de

edad de $9,61 \pm 2,63$ años, mientras que los benignos son más frecuentes en una edad media de $8,74 \pm 2,54$ años. Los tumores malignos simples y especiales tuvieron una media de 10 y 11 años respectivamente (Burrai et al., 2020)

Alimentación

La obesidad a edad temprana y el consumo de comidas caseras están dentro de los factores que aumentan el riesgo de desarrollo de tumores mamarios en perros (Von Euler, 2014). Las perras alimentadas con una dieta casera suelen tener una condición corporal mayor que las perras alimentadas con una dieta comercial (Salas et al., 2016). Esto se relaciona con el incremento del nivel de estrógeno en sangre, el cual es un inductor de la formación de tumores (Sánchez & Guarín, 2013). Además, las células tumorales tienen una tasa de metabolismo energético anaeróbico elevada, dependiendo significativamente de la glucosa, por lo que modificaciones alimenticias en los niveles de componentes energéticos como proteínas, grasas y carbohidratos suelen retrasar la progresión tumoral y alargar el periodo de vida (Wakshlag & Kallfelz, 2019).

También se especula que el sobrepeso promueve la secreción de la enzima aromatasa, de insulina y de la proteína IGF-1, aspectos que pueden influir en la carcinogénesis (Cleary et al., 2010). De acuerdo con las investigaciones de Salas, et al. (2016), las perras con una condición corporal elevada (sobrepeso y obesidad) tienen una menor supervivencia contra el cáncer que las perras con peso normal. En el caso de las perras con una condición corporal de 4/5, la mayoría presentó tumores mamarios malignos (73.9%), mientras que en el caso de las perras con una condición corporal de 3/5, las neoplasias malignas se redujeron al 48.8% (Salas et al., 2016). Otro factor para tener en cuenta es que los perros al compartir estilos de vida con sus dueños, están expuestos a los mismos agentes carcinogénicos alimenticios, que los predisponen a desarrollar distintos tumores (Caicedo et al., 2012).

Anticonceptivos y Tratamientos Hormonales

El uso de progestinas (progestágenos sintéticos) como anticonceptivos utilizados para suprimir el estro en perras, es un factor asociado a la tumorogénesis. La exposición de perras al acetato de megestrol o a la medroxiprogesterona durante un tiempo prolongado se asocia a una hiperplasia de la glándula mamaria y al desarrollo de tumores benignos, pero si se las expone a altas dosis de progestinas, administradas en conjunto con estrógenos, estas desarrollan tumores mamarios malignos (Munson & Moresco, 2007). Los tratamientos a base de estrógenos para interrumpir la preñez en perras, también aumentan el riesgo de tumores mamarios de tipo maligno, sobre todo si se combinan con tratamientos progestágenos (Cella, 2014).

Número de partos

A pesar de que el número de partos no se considera un factor con un riesgo significativo para el desarrollo de tumores mamarios malignos, la mayoría de perras que los presentan son nulíparas (Salas et al., 2016). Esto coincide con la investigación realizada por Cella (2014), en perras enteras, donde aproximadamente la mitad de las que presentaron tumores mamarios malignos eran nulíparas (56%) y solo el 22% había tenido partos, considerando que había un 22% restante de perras de las que no se obtuvieron estos datos.

Esterilización y edad de esterilización

El desarrollo de tumores mamarios es estimulado por las hormonas sexuales y mientras más tardía sea la ovariectomía (OVH), mayor será el riesgo de presentarlos. Se han identificado niveles más altos de hormonas esteroides en suero y tejido mamario en perras con tumores malignos en comparación a aquellas con tumores benignos (Vazquez et al., 2023). El estrógeno y progesterona además de ser importantes para el desarrollo, diferenciación sexual y para el crecimiento de la glándula mamaria, juegan un papel importante en la carcinogénesis, porque poseen receptores a nivel de las células tumorales (Cella, 2014). Estudios han demostrado que la expresión del receptor estrógeno positivo (ER+), progesterona positivo (PR+) o de ambos son frecuentes en tumores benignos y generalmente se asocia con un pronóstico favorable, en cambio los receptores estrógenos negativos (ER-) y progesterona positivos (PR+) se relaciona con un mal resultado y los estrógeno y progesterona negativos (ER- y PR-) tienen el peor pronóstico de todos. Los niveles de progesterona aumentan durante la fase lútea provocando un aumento de la hormona del crecimiento (GH), la cual se cree que estimula las células madre mamarias. A la vez la GH aumenta el factor de crecimiento de insulina (IGF-I) lo que estimula la proliferación de células mamarias, actuando como un factor de crecimiento local promoviendo el desarrollo y mantenimiento del tumor. Los estrógenos por su parte pueden promover un efecto procancerígeno inhibiendo la apoptosis e induciendo cambios genéticos/epigenéticos que modulan la expresión de genes implicados en la regulación de la proliferación y diferenciación celular, por lo que el incremento de la división celular aumenta la incidencia de alteraciones genéticas. Además, el metabolismo oxidativo del estradiol da como resultado metabolitos que pueden provocar efectos genotóxicos directos (Vazquez et al., 2023).

Si la OVH se realiza antes de los dos años de edad se puede reducir la probabilidad de la presentación de tumores mamarios (TM) (Von Euler, 2014). El riesgo de tumores mamarios malignos en perras esterilizadas antes del primer estro es de 0,05%, el de las esterilizadas después del primer ciclo estral es del 8% y este porcentaje aumenta significativamente para las perras esterilizadas después del segundo estro (26%). Luego de este periodo la

esterilización ya no tiene un efecto significativo que reduzca la probabilidad de la presentación de TM (Lana et al., 2009).

4. Materiales y métodos

4.1 Materiales

Recursos físicos

- Base de datos del laboratorio H&E
- Historias clínicas físicas y digitales
- Computadora
- Infostat
- Esferográfico

4.2 Metodología

Lugar de estudio

El presente estudio se realizó en la ciudad de Cuenca, utilizando la base de datos del Laboratorio H&E (laboratorio de patología veterinaria) y contactando con las distintas clínicas veterinarias distribuidas por la ciudad.

Criterios para seleccionar casos de estudio

Se revisaron todos los casos de perras diagnosticadas con tumores mamarios por medio de histopatología en el laboratorio H&E en el periodo comprendido entre enero de 2021- febrero 2024 en la ciudad de Cuenca.

Definición de variables

Este estudio se realizó con un enfoque retrospectivo (últimos 3 años 2 meses), de corte transversal observacional, para lo cual se consideraron las siguientes variables:

Variables dependientes

- Número de casos de perras diagnosticadas con tumores
- % de animales con tumores mamarios
- Clasificación histopatológica de los tumores

Variables Independientes

- Raza
- Edad
- Alimentación

- Anticonceptivos
- Número de partos
- Esterilización

Recolección de datos

Después de contabilizar todas las pacientes diagnosticadas con tumor mamario por histopatología, se enlistó las 49 clínicas en donde fueron atendidas las diferentes pacientes y se les solicitó la respectiva autorización para el manejo de sus datos (Anexo A), y de las pacientes de las que no se tenía información detallada en la anamnesis, se contactó con el propietario para realizarle una encuesta con los datos de interés para el estudio (Anexo B).

Se decidió establecer la “pre-esterilización” como aquellas pacientes que fueron sometidas a ovariectomía (OVH) antes de ser diagnosticadas con tumor mamario, ya que hubo casos en donde la OVH se realizó al momento de la mastectomía, o tiempo después.

Análisis estadístico

Los datos recopilados fueron tabulados en un documento de Excel 2016, registrando cada una de las variables de importancia para el estudio, como: fecha del diagnóstico, nombre del paciente, clínica, raza, edad, pre-esterilización, edad de esterilización, post esterilización, dieta, anticonceptivos, número de partos, número de tumores, tipo de tumor (maligno, benigno, mixto), diagnóstico histopatológico y observaciones. Posteriormente se analizaron en el software Infostat 2020. El análisis estadístico consistió en tablas de frecuencia para establecer la prevalencia de tumores mamarios en relación a la cantidad de tumores en general diagnosticados en perros por el laboratorio H&E y el tipo de tumor mamario según la clasificación histopatológica. Además, las tablas de frecuencia mostraron la presencia de los distintos tipos de tumor mamario según la raza, edad, pre-esterilización, edad de esterilización, dieta, anticonceptivos y número de partos.

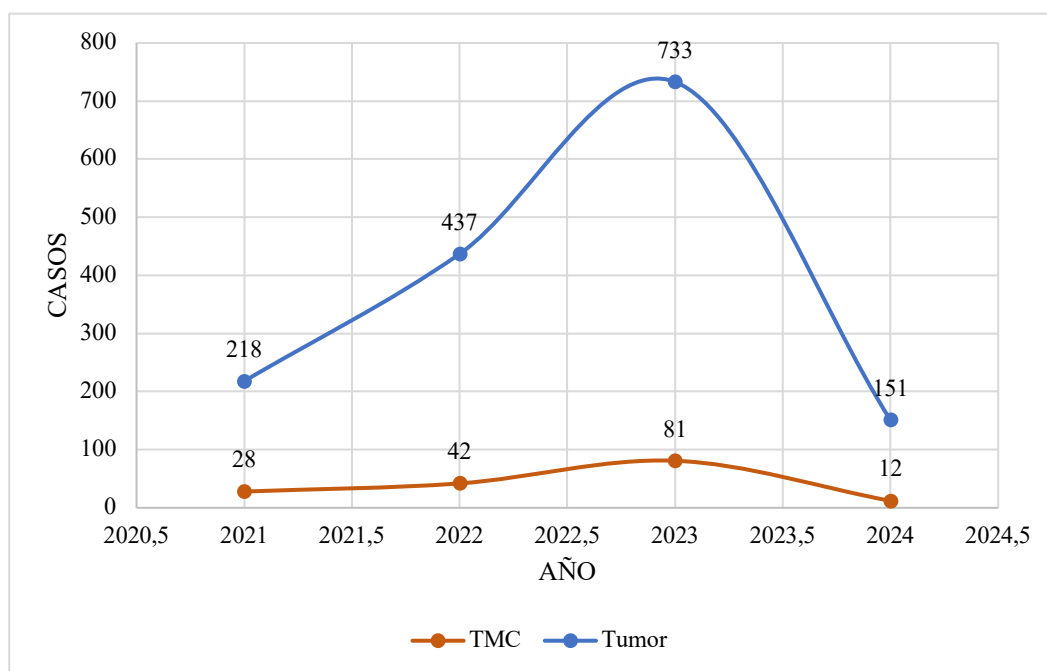
Para establecer la asociación entre los factores de riesgo y la presencia de tumor mamario, se utilizó la prueba estadística no paramétrica Chi cuadrado, con el fin de identificar si las variables tienen significancia ($p < 0.05$), es decir si son dependientes o eventos al azar. Para el análisis se estableció la siguiente hipótesis alternativa: la raza, edad, alimentación, uso de anticonceptivos, número de partos, pre-esterilización y la edad de la esterilización son factores predisponentes al desarrollo de tumores mamarios en perras.

5. Resultados

5.1 Prevalencia de tumores mamarios diagnosticados por histopatología

Entre enero de 2021 y febrero de 2024 se diagnosticaron 1539 tumores en perros, tanto en machos como en hembras, en el laboratorio “H&E” de la ciudad de Cuenca. Entre estos pacientes se encontraban 163 hembras, que presentaron algún tipo de tumor mamario canino (TMC), dando una prevalencia del 10,5% (163/1539). La prevalencia por año fue de 13% (28/218) en 2021, 9% (42/437) en 2022, 11% (81/733) en 2023 y 7% (12/151) entre enero y febrero del 2024. Como se observa en la Figura 1, la mayor prevalencia de tumor mamario canino (TMC) se presentó en el año 2021.

Figura 1. Prevalencia de tumor mamario canino entre enero del 2021 y febrero del 2024



TMC: tumor mamario canino

Del total de casos recolectados, hubo 19,63% (32/163) de pacientes con tumores mamarios benignos, un 73% (119/163) de pacientes con tumores mamarios malignos y un 7,36% (12/163) de pacientes que presentaban más de un tipo de tumor al mismo tiempo, tanto benigno como maligno. Dando un total de 163 casos diagnosticados con algún tipo de tumor mamario, como lo indica la Tabla 6.

Tabla 6. Frecuencia de tumores mamarios diagnosticados por paciente.

Tipo de tumor	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa %
B	32	0,19 (19,63%)
M	119	0,73 (73%)
Mx	12	0,07 (7,36%)
Total	163	1

B: Benigno; M: Maligno; Mx: Mixto.

De los 163 pacientes, se tomaron 192 biopsias de tumores mamarios para ser diagnosticadas por histopatología, dentro de los cuales 76% (146/192) eran malignos, mientras que un 24% fueron benignos (46/192), como se observa en la Tabla 7.

Tabla 7. Frecuencia de tumores mamarios diagnosticados por histopatología

Tipo de tumor	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
B	46	0,24 (24%)
M	146	0,76 (76%)
Total	192	1 (100%)

B: Benigno; M: Maligno. Fuente: (Bueno & Calle, 2024)

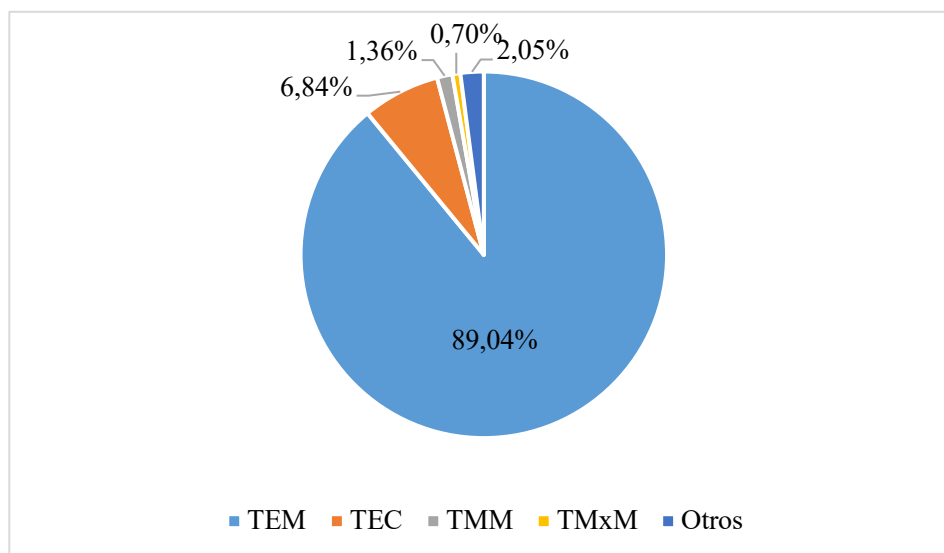
El **50%** (23/46) de los tumores benignos corresponden a **adenomas mamarios** (9 adenomas complejos, 9 adenomas simples y 5 adenomas ductales). El **tumor mixto benigno** representó el **30,1%** (14/46) de las neoplasias benignas. También se halló **15%** (7/46) de **hiperplasias mamarias** (3 hiperplasias lobulares regulares, 2 hiperplasias lobulillares y 2 hiperplasias nodulares regulares). Además, se encontraron otras neoplasias que no están descritas dentro del tipo mamario, siendo un lipoma (2,5%) y un hemangioma (2,5%), como lo indica la Tabla 8.

Tabla 8. Frecuencia de tumores benignos.

Tipo de tumor benigno	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Adenoma complejo	9	0,20 (20%)
Adenoma simple	9	0,20 (20%)
Adenoma ductal	5	0,10 (10%)
Hiperplasia lobular regular	3	0,065 (6,5%)
Hiperplasia lobulillar	2	0,043 (4,3%)
Hiperplasia nodular regular	2	0,043 (4,3%)
Tumor mixto benigno	14	0,301 (30,1%)
Lipoma	1	0,025 (2,5%)
Hemangioma	1	0,025 (2,5%)
Total	46	1 (100%)

En cuanto a los tumores malignos, según su clasificación histológica, 130 fueron tumores epiteliales malignos (TEM) representando el 89,04% (130/146) del total, seguido de 6,84 % (10/146) de tipos especiales de carcinomas (TEC), y en menor frecuencia se encontró un 1,36% (2/146) de tumores mesenquimales malignos (TMM), 0,7 % (1/146) de tumores mixtos malignos (TMxM) y un 2,05 % (3/146) de otros tumores que no eran específicos de glándula mamaria, pero que se encontraban en esa área, como se observa en la Figura 2.

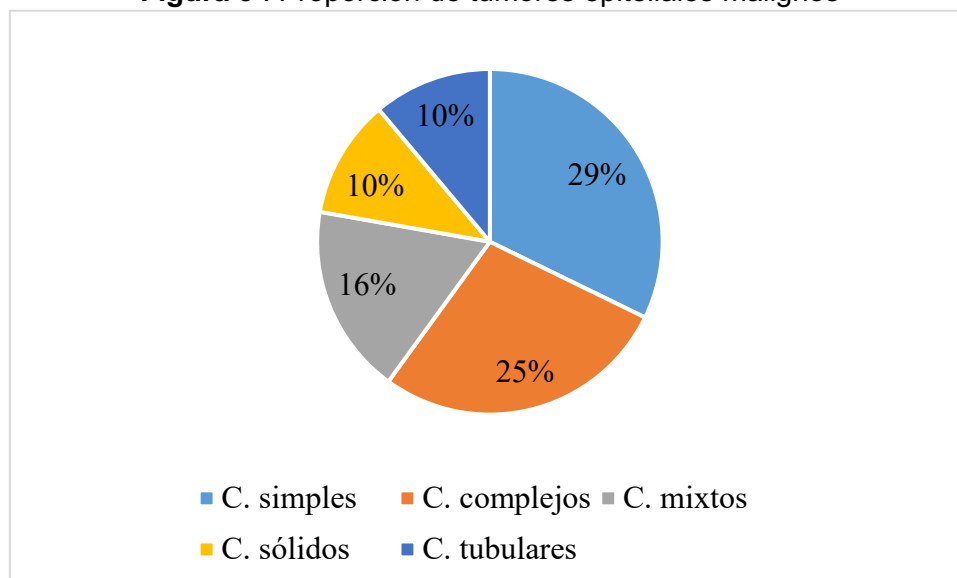
Figura 2. Proporción de tumores mamarios malignos



TEM: tumor epitelial maligno; **TEC:** tipo especial de carcinoma; **TMM:** tumor mesenquimal maligno; **TMxM:** tumor mixto maligno.

Dentro de los TEM se halló que el 29% (38/130) fueron carcinomas simples, 25% (33/130) carcinomas complejos, 16% (21/130) carcinomas mixtos, 10% (13/130) de carcinomas sólidos y tubulares, y el 10 % restante lo forman otros tipos de tumores epiteliales malignos, como se representa en la figura 3.

Figura 3 . Proporción de tumores epiteliales malignos



C: Carcinoma

Por otro lado, fueron más frecuentes los carcinomas de primer grado, representando más del 50% en los carcinomas simples, complejos, mixtos y tubulares como se puede analizar en la Tabla 9.

Tabla 9 . Frecuencia de tumores mamarios malignos

Cl. histológica	Tipo de tumor maligno	FA	FR %
TEM	C. simple grado I	21	
	C. simple grado II	14	
	C. simple grado III	3	
	Total	38	29
	C. complejo grado I	21	
	C. complejo grado II	10	
	C. complejo grado III	2	
	Total	33	25

	C. mixto grado I	18	
	C. mixto grado II	3	
	Total	21	16
	C. sólido grado I	5	
	C. sólido grado II	6	
	C. sólido grado III	2	
	Total	13	10
	C. tubular grado I	11	
	C. tubular grado II	2	
	Total	13	10
	C. tubulo papilar grado I	7	5,3
	C. anaplásico grado III	1	0,7
	C. cribiforme grado II	1	0,7
	C. ductal grado I	1	0,7
	C. papilar quístico grado I	1	0,7
	C. mioepitelial grado III	2	2
Total		130	89,04
TEC	C. Celúlas escamosas	5	
	C. Adenoescamoso grado II	3	
	Sarcoma fusocelular grado I	1	
Total		10	6,84
TMM	Osteosarcoma condreoblastico	2	
Total		2	1,36
TMxM	Carcinosarcoma grado III	1	
Total		1	0,7
Otros	Melanoma cutáneo grado III	1	
	Mastocitoma subcutáneo	2	
Total		3	2,06
Total TMMa		146	100

FA: frecuencia absoluta; **FR:** frecuencia relativa; **C:** Carcinoma; **TEM:** tumor epitelial maligno; **TEC:** tipo especial de carcinoma; **TMM:** tumor mesenquimal maligno; **TMxM:** tumor mixto maligno; **TMMa:** tumor mamario maligno.

Al momento de la evaluación histopatológica se diagnosticó metástasis en los siguientes tumores: el melanoma cutáneo hizo metástasis a linfonodos, al igual que uno de los carcinomas simples de segundo grado, y uno de tercer grado, también el mastocitoma subcutáneo presentó metástasis al linfonodo inguinal, además, el mioepitelioma presentó permeación vascular. También, en el caso de la paciente que fue diagnosticada simultáneamente con: 1 carcinoma simple grado II, 2 carcinomas simples grado III y 1 carcinoma complejo grado I, presentó permeación linfática a linfonodos mamarios.

Durante la recolección de datos para este estudio se pudo obtener información sobre la evolución de algunos casos, donde 4 pacientes fallecieron por metástasis del tumor mamario. En la paciente con sarcoma fusocelular se produjo metástasis pulmonar y cerebral y falleció un año después del diagnóstico. Una paciente con carcinoma sólido grado I falleció con metástasis unos pocos meses después del diagnóstico. Otra paciente con carcinoma complejo grado III falleció por metástasis al pulmón, al igual que un caso de carcinoma adenoescamoso grado II que también hizo metástasis al pulmón. Otro hallazgo fue que en una paciente con carcinoma sólido grado II llegó a los dos meses del diagnóstico con otro tumor correspondiente a un carcinoma simple grado II.

Además, se sabe que 4 pacientes más fallecieron, pero se desconoce si la causa fue por el tumor diagnosticado. Una de ellas tuvo carcinoma adenoescamoso grado II, otra un mioepitelioma maligno, otra paciente tuvo carcinoma mixto grado I y una última fue la paciente diagnosticada con un carcinoma simple grado III con metástasis a linfonodos.

5.2 Factores de riesgo asociados a tumores mamarios

Edad y presencia de tumores mamarios

Según la prueba de chi cuadrado se debería aceptar la hipótesis nula ya que el valor de p es mayor a 0,05 ($p=0,92$), esto indica que no hay una relación entre la edad y la presencia de tumores mamarios, siendo al azar desde el punto de vista estadística. Sin embargo, se puede apreciar que el 37% (60/163) de tumores mamarios se encontraron en pacientes de entre 9 y 11 años de edad, siendo el 67% (40/37) de ellos, malignos, como se analiza en la Tabla 10.

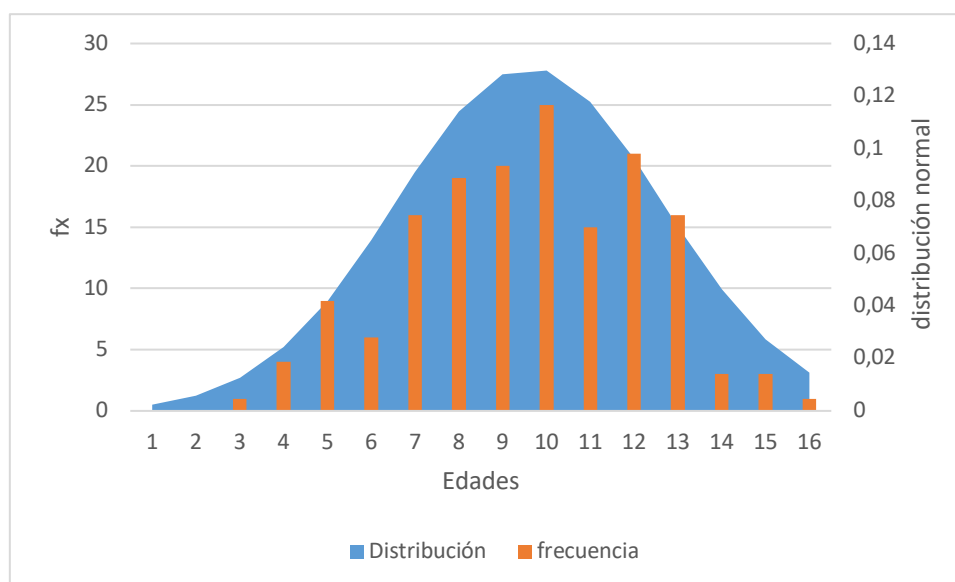
Tabla 10 . Frecuencia de tumor mamario canino por rango de edad

Tipo de tumor					
Rango de edad	Benigno	Maligno	Mixto	FA	FR %
3 - 5 años	5	9	0	14	8,58
6 – 8 años	4	34	3	41	25
9 – 11 años	14	40	6	60	37
12 – 14 años	8	30	2	40	24,52
15 – 16 años	0	3	1	4	2,45
SD	1	3	0	4	2,45
Total	32	119	12	163	100

SD: Sin datos; **FA:** frecuencia absoluta; **FR:** frecuencia relativa.

La media de las edades de las perras que presentaron tumores mamarios fue 9,6 años, con una desviación estándar de 3,04. Considerando que la edad mínima fue de 3 años y la máxima de 16 años (Figura 4), esto significa que el 68% de las pacientes con tumores mamarios están entre 7 años (6,56) y 13 años (12,64).

Figura 4. Desviación estándar de pacientes con tumor mamario según la edad



fx: Frecuencia de las edades a las que las pacientes presentaron tumores mamarios.

Raza y presencia de tumores mamarios

Se identificaron 21 razas, y se evaluó su asociación con el tipo de tumor, el resultado fue que no existe una relación entre estas variables, al ser el valor de **p** mayor a 0,05 ($p=0,77$), es decir que son variables independientes y los resultados se presentaron al azar. Aun así, se puede notar que la mayoría de casos se presentaron en un 28% (46/163) en perros mestizos, 17% (28/163) en la raza poodle y un 12% (19/163) en la raza shih-tzu, tal como se aprecia en la Tabla 11.

Tabla 11. Frecuencia de tumor mamario canino por rango de edad.

Raza	Tipo de tumor			Frecuencias	
	Benigno	Maligno	Mixto	FA	FR %
Mestiza	11	33	2	46	28
Poodle	4	22	2	28	17
Shih-tzu	2	14	3	19	12
Schnauzer	2	6	1	9	6
Yorkie	0	7	0	7	4
Pequinés	1	6	0	7	4
Chihuahua	3	2	1	6	3,6
Dachshund	2	3	0	5	3
Beagle	1	2	1	4	2,4
Bulldog inglés	2	1	1	4	2,4
Golden retriever	2	2	0	4	2,4
Husky	1	3	0	4	2,4
Cocker spaniel	1	3	0	4	2,4
Pastor alemán	0	3	0	3	1,8
Labrador	0	2	0	2	1,2
Boston terrier	0	1	1	2	1,2
Basset hound	0	2	0	2	1,2
Bichón maltés	0	1	0	1	0,6
Jack russel	0	1	0	1	0,6
Pitbull	0	1	0	1	0,6
Pomerania	0	1	0	1	0,6
SD	0	3	0	3	1,8
Total	32	119	12	163	100

SD: Sin datos; **FA:** frecuencia absoluta; **FR:** frecuencia relativa.

En total se contabilizaron 21 razas distintas de perros, de las cuales 67 % (14/21) fueron razas pequeñas, el 33% (7/21) fueron razas grandes (husky siberiano, pastor alemán, labrador, etc.)

Esterilización y presencia de tumores mamarios

Para el estudio se ha considerado como pre-esterilización (PRE) a las pacientes que han sido esterilizadas antes de la extracción de la muestra o del tumor completo. Mientras que la post-esterilización (POE) significa que las pacientes han sido esterilizadas durante o después de la mastectomía.

Para este factor tampoco hubo significancia estadística, ya que $p > 0,05$ ($p=0,83$), lo que significa que son variables independientes, quiere decir que no hay una relación entre la pre-esterilización y el desarrollo de tumores mamarios. A pesar de esto, se observa en la Tabla 12, que el 64% (105/163) de las pacientes no estuvieron esterilizadas antes de ser diagnosticadas con tumor mamario y solo el 32% (53/163) si presentaban esta condición.

Tabla 12. Frecuencia de tumor mamario canino en perras pre-esterilizadas.

Tipo de Tumor					
PRE	Benigno	Maligno	Mixto	Total	%
SI	11	39	3	53	32
NO	20	77	8	105	64
SD	1	3	1	5	3
Total	32	119	12	163	100

SD: sin datos; **PRE:** pre-esterilización (pacientes que han sido esterilizadas antes de la extracción de la muestra o del tumor completo)

De los 163 casos, 92 fueron post-esterilizadas, es decir que el 56,4% (92/163) de las perras fueron sometidas a OVH después de presentar un tumor mamario en la exploración física o al momento de la mastectomía. Como se observa en la Tabla 13, dentro de estos casos el 71% (66/92) fueron diagnosticadas con tumores malignos, el 21% (19/92) con tumores benignos y el 8% (7/92) fueron casos mixtos (presentaron los dos tipos de tumores).

Tabla 13. Frecuencia de tumor mamario canino en perras post-esterilizadas.

Tipo de Tumor					
POE	Benigno	Maligno	Mixto	Total	%
SI	19	66	7	92	83
NO	1	11	1	13	12
SD	1	3	1	5	5
Total	21	80	9	110	100

SD: sin datos; **POE:** post-esterilizada (pacientes que han sido esterilizadas durante o después de la mastectomía)

Edad de esterilización y presencia de tumores mamarios

En este caso las variables son independientes, al aceptarse la hipótesis nula, porque el valor de p es mayor a 0,05 ($p=0,66$), lo que significa que los eventos suceden al azar. Porcentualmente el 43% de los pacientes que fueron pre-esterilizados (23/53) se sometieron a esa intervención quirúrgica después del año de edad y únicamente 3 de ellos fueron esterilizados entre los 6 meses y el año de edad. Como se observa en la Tabla 14, de los 110 casos que “No aplica”, se engloban 92 pacientes que fueron esterilizadas a la misma edad o después de la mastectomía, además se obtuvo que 13 pacientes no fueron esterilizadas en ningún momento y de 5 pacientes no se tiene información alguna respecto a la esterilización.

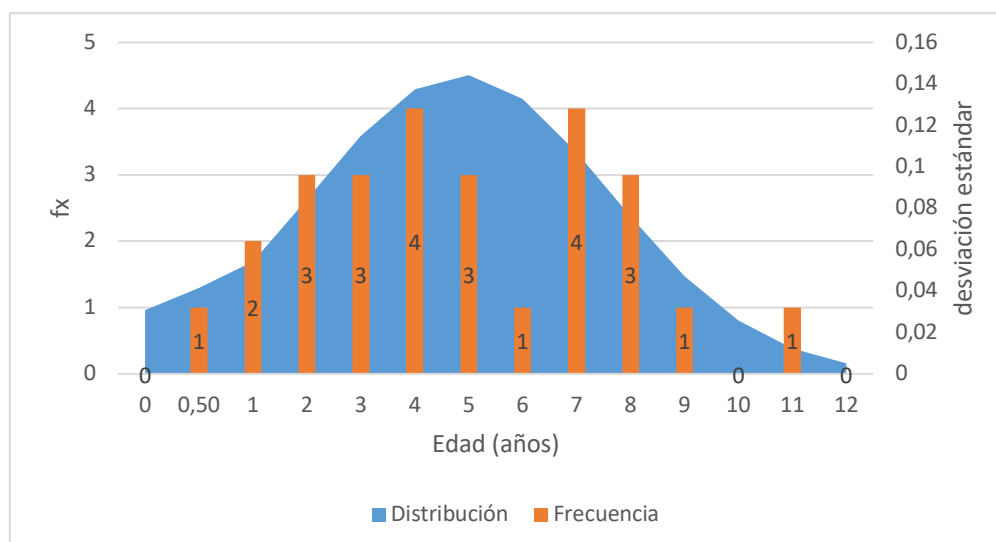
Tabla 14. Frecuencia de tumores mamarios según los rangos de edad de esterilización.

Tipo de Tumor				
Edad	Benigno	Maligno	Mixto	Total
6 meses- 1 año	1	2	0	3
2 - 4 años	3	7	0	10
5 -7 años	1	5	2	8
8 – 10 años	1	3	0	4
11 años	0	1	0	1
SD	6	24	2	32
NA	20	77	8	105
Total	32	119	12	163

SD: sin datos; **NA:** No aplica

La media de la edad de esterilizaron de las pacientes fue de 5 años (4,87), con una desviación estándar de 2,76. Considerando que la edad mínima fue de medio año y la máxima de 11 años (Figura 5), esto significa que el 68% de las pacientes con tumores mamarios fueron esterilizadas entre los 2 (2,11) y 8 años (7,63).

Figura 5. Desviación estándar de la edad de esterilización



fx: Frecuencia de las distintas edades a las que se esterilizaron las pacientes.

Dieta y presencia de tumores mamarios

Como se observa en la Tabla 15, estadísticamente la presencia de tumores mamarios en perras es independiente de la dieta, con $p=0,19$ ($p>0,05$), es decir que es un hecho al azar. Aun así, podemos apreciar que la mayoría de casos de tumores malignos de los que se conoce, se alimentaban de dieta mixta con un 23% (46/163), dentro de este grupo, la mayoría presentaron tumores malignos, con un 82% (38/46). Por otro lado, las pacientes que presentaron tumores y fueron alimentadas con dieta casera son el 12% del total (20/163) y tienen la proporción más baja de tumores mamarios benignos con un 10% (2/20).

Tabla 15. Frecuencia de los tipos de tumor mamario según el tipo de alimentación.

Dieta	Tipo de Tumor			Total
	Benigno	Maligno	Mixto	
Balanceado	9	15	3	27
Casera	2	16	2	20
Mixta	5	38	3	46
SD	16	50	4	70
Total	32	119	12	163

SD: sin datos

Anticonceptivos y la presencia de tumores mamarios

Según la prueba de chi cuadrado se debería aceptar la hipótesis nula ya que el valor de p es mayor a 0,05 ($p=0,61$), esto indica que no hay una relación entre el uso de anticonceptivos y la presencia de tumores mamarios, siendo un evento al azar. Como se puede observar en la Tabla 16, la proporción mayor de tumores mamarios malignos frente al total de tumores de cada grupo corresponde a las pacientes que si han utilizado anticonceptivos por lo menos una vez, con un porcentaje del 87% (7/8), frente a la proporción de pacientes que no han sido sometidas a estos tratamientos hormonales, que fue del 73% (55/75). El porcentaje de pacientes que no han usado anticonceptivos es del 46% (75/163), un valor mucho mayor al de perras que los han utilizado, que es del 5% (8/163).

Tabla 16. Uso de anticonceptivos y presencia de los distintos tipos de tumores mamarios

Uso de Anticonceptivos	Tipo de Tumor			
	Benigno	Maligno	Mixto	Total
SI	0	7	1	8
NO	14	55	6	75
SD	18	57	5	80
Total	32	119	12	163

SD: sin datos.

Número de parto y presencia de tumores mamarios

Se puede decir que no existe una relación entre estas variables, al ser el valor de $p>0,05$ ($p=0,78$), lo que quiere decir que son independientes y los resultados se presentaron al azar. Aunque se pudo observar que de los que se tiene información, la mayoría de casos se encontraron en pacientes nulíparas, con un 30% (49/163), seguidas de las pacientes con 1 parto con un 11% (18/163) (Tabla 17). Se puede observar que la presencia de tumores benignos decrece con el aumento del número de partos y su presentación es nula a partir del tercer parto.

Tabla 17. Frecuencia del tipo de tumor según el número de partos de las pacientes.

# de partos	Tipo de Tumor			Total	%
	Benigno	Maligno	Mixto		
0	7	37	5	49	30
1	4	13	1	18	11
2	3	7	1	11	6
3	0	4	0	4	3
4	0	2	1	3	2
5	0	1	0	1	1
SD	18	55	4	77	47
Total	32	119	12	163	100

SD: sin datos

6. Discusión

La prevalencia del TMC diagnosticado por histopatología fue del 10,5% entre enero del 2021 y febrero del 2024, un porcentaje similar al hallado por Vinueza, et al., (2017), en su trabajo de “Frecuencia de neoplasias en caninos en Quito, Ecuador” donde obtuvieron una prevalencia del 14,3% para este tipo de tumores. Sin embargo, difiere con el trabajo de Núñez y Montes de Oca, (2012) quienes mencionan que las neoplasias mamarias caninas representan del 42 al 50% de todos los tipos de neoplasias.

En este estudio el total de pacientes con tumor mamario fue de 163 casos, en un lapso de un poco más de 3 años, un resultado similar al de Peñafiel, (2022), que en la ciudad de Cuenca encontró un total de 224 pacientes con neoplasias mamarias en un total de 4 años.

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, el porcentaje de tumores mamarios caninos (TMC) benignos es del 24%, mientras que el 76% son tumores mamarios malignos, lo que contrasta con lo mencionado por Von Euler, (2014) quien reporta que el 50% de TMC tienen características malignas, al igual que con un estudio realizado en el departamento de patología FMZ – UNAM, titulado “Epidemiological Study of Mammary Tumors in Female Dogs Diagnosed during the Period 2002-2012: A Growing Animal Health Problem”, donde encontraron un porcentaje similar, siendo 47,7% tumores mamarios benignos y un 47,5% tumores mamarios malignos (Salas et al., 2015).

Dentro de los tumores mamarios benignos en este estudio el 50% eran adenomas (20% adenomas complejos, 20%, adenomas simples y 10% adenoma ductal), 30 % hiperplasias y 15% tumor mixto benigno, valores que difieren del trabajo de Núñez y Montes de Oca, (2012) sobre la frecuencia de neoplasias mamarias en perras, donde se encontró un porcentaje de 27,5% de adenomas. Lo mismo ocurre al comparar los datos con el estudio de Salas et al., (2016), quienes encontraron 40,4% de adenomas complejos, 28,8% de mixtos benignos.

Contribuyendo a lo mencionado por Lana., (2009), la mayoría de tumores mamarios malignos son clasificados como carcinomas, mientras que los sarcomas puros representan la minoría, el resultado de tumores mamarios malignos en este estudio fue de 89,04% tumores epiteliales malignos (carcinomas), destacando el carcinoma simple con el 25%, algo similar al 86,3% hallado por Lipa et al., (2019). Ambos son valores muy distintos a lo encontrado por Peñafiel, (2022) quien en su estudio realizado en la ciudad de Cuenca encontró tan solo 31,43% de carcinomas, predominando el carcinoma complejo con 8,57%.

En el estudio no se encontró una edad específica con mayor tendencia a presentar tumores mamarios. Sin embargo, el 37% de pacientes con TMC rondaban entre los 9 y 11 años de

edad, valores dentro del rango de 2-18 u 8 -10 años como menciona Caicedo, et al. (2012) y Vázquez et al., (2023), respectivamente en sus investigaciones, a su vez siendo valores al de Peñafiel, (2022) quien encontró en su estudio que el 45,9% de perras con tumores mamarios son mayores a 10 años.

Las razas con más frecuencia de tumor mamario canino (TMC) observadas en este estudio fueron mestizos (28%) y poodles (17%), siendo un resultado similar al de Peñafiel, (2022) quien encontró que la mayoría de TMC se presentó en la raza poodle (25,89%), seguido de la raza mestiza con 13,39%. Ambos resultados deberían tomarse como una aproximación, ya que como menciona Vázquez et al., (2023) la baja tasa de esterilización y la presencia de perros callejeros predisponen al apareamiento entre diferentes razas, por lo tanto, la población de caninos mestizos podría ser particularmente alta, ya que varios autores coinciden en que las razas puras son más predisponentes a desarrollar tumores mamarios, como lo menciona Burrai et al., (2020) quien reporta una incidencia mayor en la raza yorkshire, o en el caso de Lipa et al., (2019), que halló mayor frecuencia en la raza cocker.

En el estudio se pudo notar que el tumor mamario canino tenía una ligera tendencia a presentarse en razas pequeñas, ya que el 67% de pacientes con TMC tenían esa característica y tan solo el 33% eran razas grandes. Este resultado concuerda con Lana et al., (2009), quien observó que las razas pequeñas sobre todo los spaniel, poodle y teckel, son razas predispuestas a desarrollar tumor mamario. Estos resultados obedecen a la “paradoja de peto”, la cual habla de que se esperaría mayor riesgo de cáncer en animales más grandes y longevos, por el hecho de que a más células, mayores serán las divisiones celulares, aumentando el riesgo de acumular mutaciones conductoras oncogénicas, sin embargo, la predicción falla cuando se comparan especies grandes y pequeñas, ya que las especies grandes generalmente no experimentan un mayor riesgo de cáncer (Nunney, 2024).

Se observó que el 64% de pacientes no estuvieron esterilizadas hasta su diagnóstico. También, se notó que las pacientes pre-esterilizadas, fueron sometidas a la OVH después del año de edad, y como mencionan varios autores, como Lana et al., (2009) y Vázquez et al., (2023) el efecto protector de la esterilización se pierde después del segundo celo.

En esta investigación se encontró que la mayoría de pacientes con tumores mamarios consumían una dieta mixta, en contraste a las afirmaciones hechas por Von Euler, (2014) donde describe que el consumo de comidas caseras aumenta el riesgo de tumores mamarios. Sin embargo, en este estudio la alimentación no es un factor predisponente por la reducida información que se tiene sobre la dieta de los pacientes, además de que no se consideró el peso para evaluar si la obesidad influyó en su estado de salud, ya que se ha visto que la

obesidad a nivel celular conduce a una mayor proliferación celular, inhibición de la apoptosis e inducir la angiogénesis. Además, el tejido adiposo y colesterol pueden ser una fuente importante de hormonas esteroides (Vazquez et al., 2023).

En el estudio se observó que en las pacientes que si usaron anticonceptivos fue más frecuente el tumor mamario maligno con un 87%, frente a las que no (73%). Esto coincide con las afirmaciones de Cella, (2014) y Munsón y Moreno, (2007) que mencionan que altas dosis de progestinas y estrógenos aumentan el riesgo de tumores mamarios de tipo maligno.

La mayoría de casos de tumor mamario en este estudio, se observaron en paciente nulíparas con un 30%, esto coincide con los resultados de Salas et al., (2016) y Cella, (2014) que obtuvieron una mayor frecuencia de tumores mamarios malignos en perras que no tuvieron partos.

Conclusiones

La prevalencia de tumores mamarios diagnosticados por histopatología en el laboratorio H&E en la ciudad de Cuenca fue mayor en el año 2021. Sin embargo, en los dos meses del 2024 ya se presentó una prevalencia similar a la del año 2021, por lo que la expectativa de los casos diagnosticados de tumores mamarios por histopatología en el laboratorio va en aumento.

Según la clasificación histopatológica los tumores más frecuentes fueron los de carácter maligno, predominando los carcinomas. Dentro de los tumores mamarios benignos, resaltaron los adenomas simples y complejos.

Las razas que presentaron con mayor frecuencia tumores mamarios en la ciudad de Cuenca, fueron las razas pequeñas, específicamente mestizos y poodles. La edad promedio de las pacientes con tumor mamario fue 10 años. La esterilización de las pacientes fue infrecuente, ya que de las 163, tan solo 53 fueron esterilizadas antes de presentar tumor mamario, y únicamente 3 de ellas fueron esterilizadas antes del año edad. El resto de factores coincidieron con los resultados de otros estudios.

En este estudio se concluye que ninguno de los factores es predisponente para el desarrollo de tumores mamarios. Sin embargo, es importante considerar que los casos estudiados no representan a la totalidad de la población canina de la ciudad de Cuenca. Además, se enfrentaron limitaciones en la obtención de algunos datos debido a la pérdida o falta de información en las fichas clínicas.

Referencias

- Aco, R., Mamani, J., & Grandez, R. (2020). Caracterización de las neoplasias caninas diagnosticadas por histopatología en el Laboratorio de Histología y Patología Veterinaria de la Universidad Peruana Cayetano Heredia: Periodo 2003-2015. 31(2). http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1609-91172020000200053#B12
- American Veterinary Medical Association. (2011). Lo que usted debe saber acerca del cáncer en los animales. <http://publichealth.lacounty.gov/vet/docs/canceranspan.pdf>
- Benavente, M., Aba, M., & Bianchi, C. (2016). Estudios sobre la población de receptores hormonales en neoplasias mamarias caninas y evaluación in vitro de terapias adyuvantes. https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/93480/CONICET_Digital_Nro.680f3b88-a747-4f84-b786-2fb8ad1ea3fc_A.pdf?sequence=2&isAllowed=y
- Benavides, Á. M. R. (2021). MONOGRAFIA: CLASIFICACION HISTOPATOLÓGICA DE TUMORES MAMARIOS EN CANINOS. <http://repositorio.uan.edu.co/bitstream/123456789/4618/3/2021.Trabajo%2cG.Ramos%2cAngela.pdf>
- Bradley, K. (2014). Cáncer: Proliferación celular, esperanza de vida y mortalidad. En Fisiología Veterinaria (Quinta, pp. 27-46). Elsevier.
- Brandan, N., Aguirre, V., Todaro, J., Stoyanoff, T., Heitrich, M., & Farcía, D. (2014). Oncogenes-y-Genes-Supresores-de-Tumores.pdf. <https://obgin.net/wp-content/uploads/2016/12/Oncogenes-y-Genes-Supresores-de-Tumores.pdf>
- Burrai, G. P., Gabrieli, A., Moccia, V., Zappulli, V., Porcellato, I., Brachelente, C., Pirino, S., Polinas, M., & Antuofermo, E. (2020). A Statistical Analysis of Risk Factors and Biological Behavior in Canine Mammary Tumors: A Multicenter Study. *Animals*, 10(9), 1687. <https://doi.org/10.3390/ani10091687>
- Caicedo, J. A., Iregui, C. A., Cabarcas, M., & Acosta, B. (2012). Estudio comparativo de la frecuencia de tumores mamarios según sexo, edad y tipo histológico en caninos y humanos en los laboratorios de patología anatómica de la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá. 5(1).
- Cella, C. (2014). Expresión de los receptores de estrógenos y de progesterona en tejido mamario normal y tumoral canino.
- Civetta, M. T. M. D., & Civetta, J. D. (2011). Carcinogénesis. *Salud Pública de México*, 53(5), 405-414. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342011000500008>

- Clavijo-Maldonado, A., Pérez-Zapata, J. M., Ferreira, E., Vargas-Hernandez, C., Rívera-Páez, F. A., Clavijo-Maldonado, A., Pérez-Zapata, J. M., Ferreira, E., Vargas-Hernandez, C., & Rívera-Páez, F. A. (2022). Tumor mamario canino: Factores de riesgo y su influencia epidemiológica en Manizales-Colombia. *Revista MVZ Córdoba*, 25(3), 98-107. <https://doi.org/10.21897/rmvz.1888>
- Da Silva, E. M. G., Dos Santos, T. R., & Silva, M. J. B. (2023). Identifying the Risk Factors for Malignant Mammary Tumors in Dogs: A Retrospective Study. *Veterinary Sciences*, 10(10), 607. <https://doi.org/10.3390/vetsci10100607>
- Dobson, J. M., & Lascelles, B. D. X. (2014). *Manual de oncología en pequeños animales* (3a. ed). Ediciones S.
- Dorafshan, S., Razmi, M., Safaei, S., Gentilin, E., Madjd, Z., & Ghods, R. (2022). Periostin: Biology and function in cancer. *Cancer Cell International*, 22(1), 315. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02714-8>
- Fesseha, H. (2020). Mammary Tumours in Dogs and its Treatment Option- A Review. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 30(4). <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2020.30.004980>
- Flores, D. (2017). Envejecimiento y cáncer. *Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD*, 7(3). https://doi.org/10.15517/rc_ucr-hsjd.v7i3.30017
- Fox, J. G. (Ed.). (2002). *Laboratory animal medicine* (2nd ed). Academic Press.
- Garcia, A. P. V., Reis, L. A., Nunes, F. C., Longford, F. G. J., Frey, J. G., De Paula, A. M., & Cassali, G. D. (2021). Canine mammary cancer tumour behaviour and patient survival time are associated with collagen fibre characteristics. *Scientific Reports*, 11(1), 5668. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85104-w>
- Goldschmidt, M., Peña, L., Rasotto, R., & Zappulli, V. (2011). Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. *Veterinary Pathology*, 48(1), 117-131. <https://doi.org/10.1177/0300985810393258>
- González, Á. Y. P. (2020). Metástasis de sarcoma en lóbulo caudal del pulmón izquierdo en canino Samoyedo: Reporte de caso.
- Lana, S., Rutteman, G. R., & Withrow, S. J. (2007). Tumors of the Mammary Gland. En *Oncología clínica de pequeños animales*. Elsevier.
- Lana, S., Rutteman, G., & Withrow, S. (2009). Tumores de la Glándula Mamaria. En *Oncología Clínica de pequeños animales* (pp. 605-615). Elsevier.
- Lipa C, J., Perales C, R., Fernández F, V., Santillán A, G., & Gavidia C, C. (2019). Frecuencia de neoplasias en glándula mamaria de caninos diagnosticadas histopatológicamente en la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San

- Marcos, periodo 2007- 2016. Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú, 30(3), 1042-1049. <https://doi.org/10.15381/rivep.v30i3.16592>
- Marconato, L., Lorenzo, R. M., Abramo, F., Ratto, A., & Zini, E. (2008). Adjuvant gemcitabine after surgical removal of aggressive malignant mammary tumours in dogs. Veterinary and Comparative Oncology, 6(2), 90-101. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2007.00143.x>
- Moreno, D. C. B., & Jiménez, V. G. (2014). Hallazgos radiográficos torácicos, en caninos de la clínica veterinaria ULS desde 2002 al 2011.
- Munson, L., & Moresco, A. (2007). Comparative Pathology of Mammary Gland Cancers in Domestic and Wild Animals. Breast Disease, 28(1), 7-21. <https://doi.org/10.3233/BD-2007-28102>
- Nunney, L. (2024). The effect of body size and inbreeding on cancer mortality in breeds of the domestic dog: A test of the multi-stage model of carcinogenesis. Royal Society Open Science, 11(1), 231356. <https://doi.org/10.1098/rsos.231356>
- Núñez, L., & Montes de Oca, A. (2012). FRECUENCIA DE NEOPLASIAS DE GLÁNDULA MAMARIA EN PERRAS CON DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO. Revista Científica, 426-431.
- Peñafiel, M. (2022). Estudio retrospectivo de tumores mamarios en perras (Canis lupus familiaris) no esterilizadas [Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Médica Veterinaria Zootecnista]. Politecnica Salesiana.
- Ramírez, P. C. (2016). PODOPLANINA ES UN COMPONENTE DE VESÍCULAS EXTRACELULARES QUE REPROGRAMA EL CONTENIDO PROTEICO DE EXOSOMAS Y MODULA LA FORMACIÓN DE VASOS LINFÁTICOS. https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/672855/carrasco_ramirez_patricia.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Raya, A. (2015). Oncología. En Manual clínico del perro y el gato (Segunda, pp. 314-322). Elsevier.
- Salas, Y., Aburto, E., Alonso, R., Márquez-Alvarado, A. A., Corona-Monjaras, H., & Romero-Romero, L. (2016). Association of histological features with potential risk factors and survival in canine mammary tumors. Veterinaria México OA, 3(1). <https://doi.org/10.21753/vmoa.3.1.359>
- Salas, Y., Márquez, A., Diaz, D., & Romero, L. (2015). Epidemiological Study of Mammary Tumors in Female Dogs Diagnosed during the Period 2002-2012: A Growing Animal Health Problem. PLOS ONE, 10(5), e0127381. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127381>
- Sánchez, F., & Guarín, C. (2013). TUMORES DE GLÁNDULA MAMARIA EN CANINOS. 4(2).

- Santos, M., Correia-Gomes, C., Marcos, R., Santos, A., Matos, A. D., Lopes, C., & Dias-Pereira, P. (2015). Value of the Nottingham Histological Grading Parameters and Nottingham Prognostic Index in Canine Mammary Carcinoma. *ANTICANCER RESEARCH*.
- Trigo, F., Romero, L., Candanosa, I., Mendez, A., Valero, G., Morales, E., Ramírez, J., Vanda, B., Salas, G., Yáñez, E., Martínez, I., García, L., Juárez, M., & Romero, S. (2016). Neoplasias de glándula mamaria en perras. En *Patología Sistémica Veterinaria* (6ta ed.). UNAM.
- Uriburu, D. J. L. (2016). Tumores Benignos de la Mama. https://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/56230/VII_-_Mama.pdf-PDFA2.pdf?sequence=10&isAllowed=y
- Vazquez, E., Lipovka, Y., Cervantes-Arias, A., Garibay-Escobar, A., Haby, M. M., Queiroga, F. L., & Velazquez, C. (2023). Canine Mammary Cancer: State of the Art and Future Perspectives. *Animals*, 13(19), 3147. <https://doi.org/10.3390/ani13193147>
- Vinueza, Cabrera, F., Donoso, L., Pérez, J., & Díaz, R. (2017). Frecuencia de neoplasias en caninos en Quito, Ecuador. 92-100.
- Von Euler, H. (2014). Tumores de las Glándulas Mamarias. En J. M. Dobson & B. D. X. Lascelles, *Manual de oncología en pequeños animales* (3a. ed). Ediciones S.
- Wakshlag, J. J., & Kallfelz, F. A. (2019). Estado nutricional del perro con cáncer: Evaluación y recomendaciones dietéticas. <https://vetacademy.royalcanin.es/wp-content/uploads/2019/11/Cap-13-Estado-nutricional-del-perro-con-cancer-evaluacion-y-recomendaciones-dieteticas.pdf>
- Wihrow, S., & Vail, D. (2009). *Oncología Clínica de pequeños animales*. Elsevier.
- Williams, J., & Niles, J. (2012). *MANUAL DE CIRUGÍA ABDOMINAL EN PEQUEÑOS ANIMALES* (1era ed.). Lexus.
- Yi Chen, Verbeek, Fons. J., & Wolstencroft, K. (2021). Establishing a consensus for the hallmarks of cancer based on gene ontology and pathway annotations. *BMC Bioinformatics*, 22(1), 178. <https://doi.org/10.1186/s12859-021-04105-8>

Anexos

Anexo A. Solicitudes para las clínicas

Ana Julia Calle Martínez
Estudiante de Medicina Veterinaria
Universidad de Cuenca

Erika Jessenia Bueno Barros
Estudiante de Medicina Veterinaria
Universidad de Cuenca

Dr/a. A cargo
Clínica Veterinaria _____

Cuenca, ____ de ____ de ____.

Estimado Dr/a.

Como estudiantes de Medicina Veterinaria de la Universidad de Cuenca, por medio de la presente, le solicitamos muy encarecidamente su ayuda para que nos permita obtener la información sobre ciertos casos clínicos sobre neoplasias mamarias en caninas que han llegado a su clínica, con la finalidad de realizar un trabajo de integración curricular (TICU), titulado "Estudio retrospectivo de tumores mamarios en perras diagnosticadas por histopatología en el periodo 2021-2024". Para el estudio hemos recolectado los nombres de las pacientes diagnosticadas con este tipo de neoplasias por histopatología en el laboratorio H&E a cargo de la Dra. Daisy Estefanía Zúñiga. Por esta razón requerimos su colaboración para contestar unas preguntas relacionadas con la anamnesis de las siguientes pacientes:

En el caso de que ustedes no cuenten con la información completa para contestar la encuesta, queríamos pedirles de favor su permiso para comunicarnos con los propietarios. Les aseguramos que la información va a ser manejada con la mayor discreción posible.

Le agradecemos de antemano por su tiempo, éxitos en sus labores.

Atentamente

Ana Julia Calle

Erika Bueno

Anexo B. Encuesta para recolectar datos de los propietarios y de las clínicas

TICU: Estudio retrospectivo de tumores mamarios en perras diagnosticadas por histopatología

-Esta encuesta tiene como propósito recolectar información sobre los pacientes diagnosticados con tumores mamarios entre 2021 y 2024, para contribuir al desarrollo de un

trabajo de titulación de la carrera de Medicina Veterinaria de la Universidad de Cuenca.

-El objetivo del trabajo es identificar los factores de riesgo en el desarrollo de tumores mamarios, para aportar información a su prevención.

-Se solicita la ayuda de médicos veterinarios y de los propietarios de las mascotas para contestar las siguientes preguntas.

Agradecemos mucho su colaboración y tiempo

* Indica que la pregunta es obligatoria

1. Nombre del propietario *

2. Nombre de la Mascota Diagnosticada con tumor mamario *

3. Nombre de la Clínica Veterinaria donde fue atendida *

4. Raza de la Mascota *

5. Edad de la mascota al momento del diagnóstico *

6. ¿La mascota está esterilizada? *

Marca solo un óvalo.

☐ Si

☐ No

7. En el caso de que su respuesta anterior haya sido afirmativa ¿A qué edad fue esterilizada la mascota?

8. ¿Qué alimento suele ingerir la mascota? *

Selecciona todos los que correspondan.

- ☐ Croquetas/Balanceado seco
☐ Balanceado húmedo/ alimento en lata/ alimento en sobre
☐ Balanceado semihúmedo
☐ Comida casera
☐ Huesos

9. ¿Cuáles son los componentes principales de la dieta de la mascota?

10. Número de partos que ha tenido la mascota *

Marca solo un óvalo.

- ☐ Ninguno
- ☐ 1
- ☐ 2
- ☐ 3
- ☐ 4
- ☐ 5
- ☐ 6
- ☐ más de 6
- ☐ Se desconoce

11. ¿La mascota ha sido sometida a algún tratamiento hormonal anticonceptivo, como pastillas o inyecciones que eviten la preñez? *

Marca solo un óvalo.

- ☐ Si
- ☐ No
- ☐ No se

12. En el caso de que su respuesta anterior haya sido afirmativa: ¿Cuántas veces se le aplicó el tratamiento anticonceptivo?

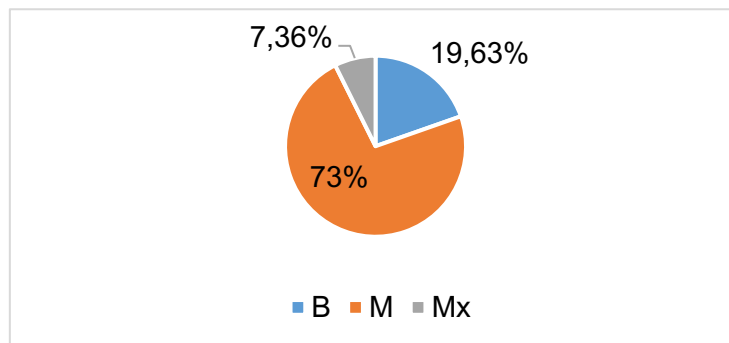
Marca solo un óvalo.

- ☐ 1
- ☐ 2
- ☐ 3
- ☐ 4
- ☐ 5
- ☐ Más de 5 veces
- ☐ No se

Gracias por su colaboración

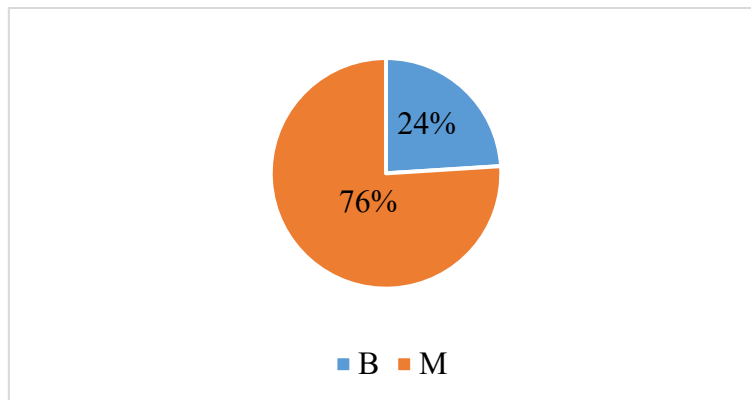
Anexo C. Figuras de proporciones

Figura 6. Frecuencia de tumores mamarios diagnosticados por histopatología en pacientes



B: Benigno; **M:** Maligno; **Mx:** Mixto.

Figura 7. Frecuencia de tumores mamarios identificados por histopatología



B: Benigno; **M:** Maligno.

Figura 8. Proporción de tumores mamarios benignos.

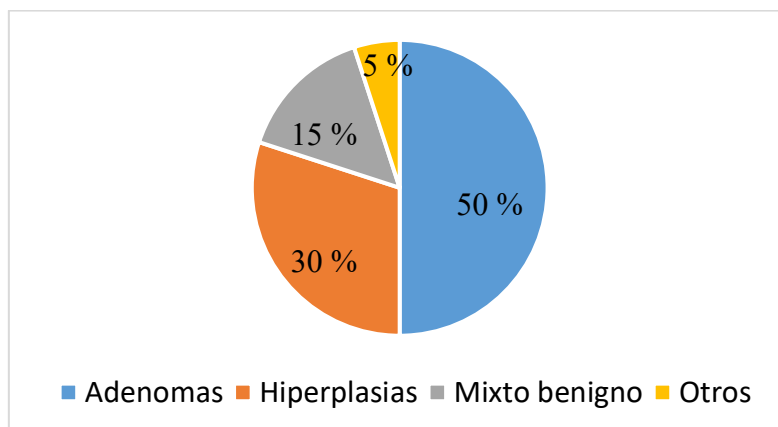
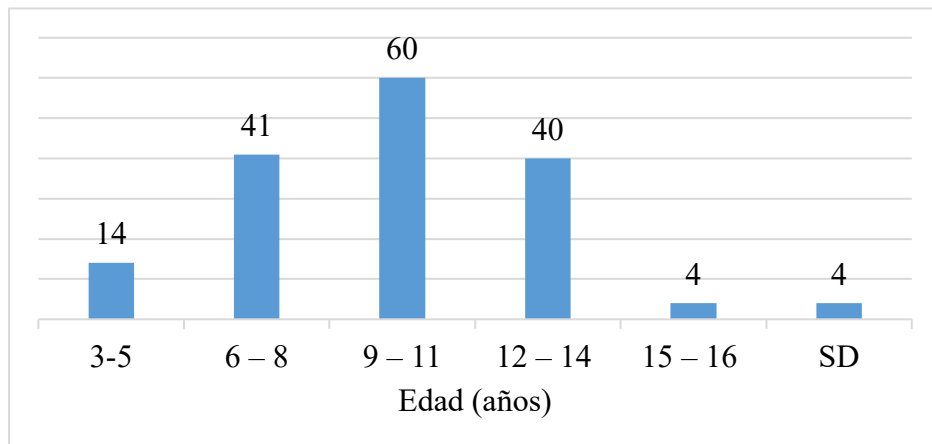
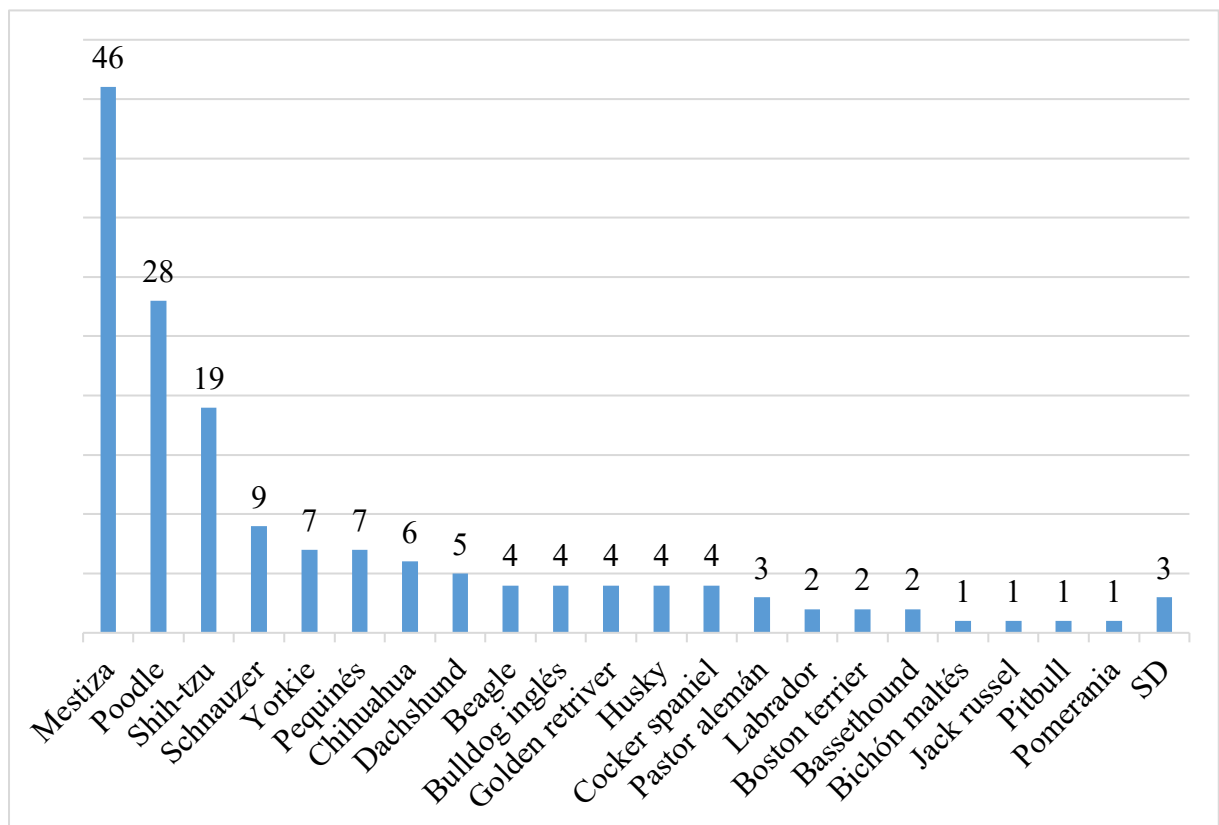


Figura 9. Pacientes con tumor mamario canino por edades.

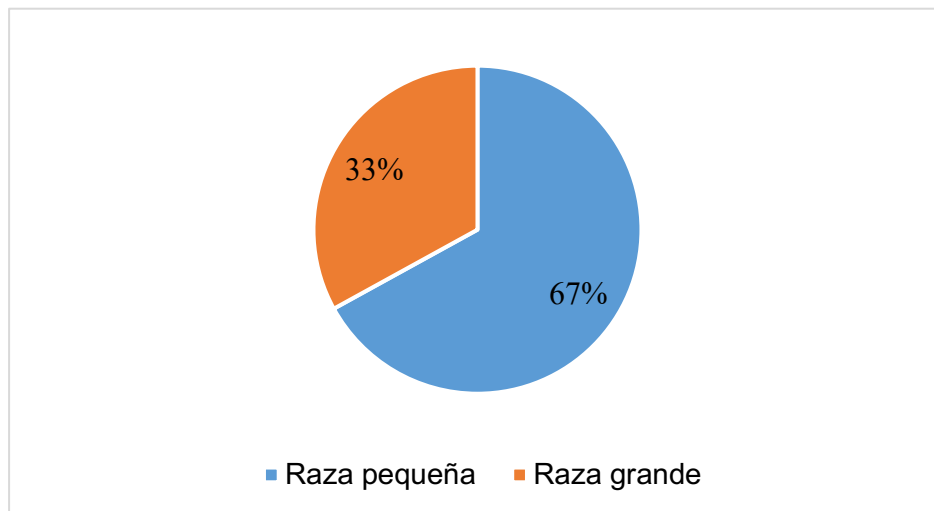
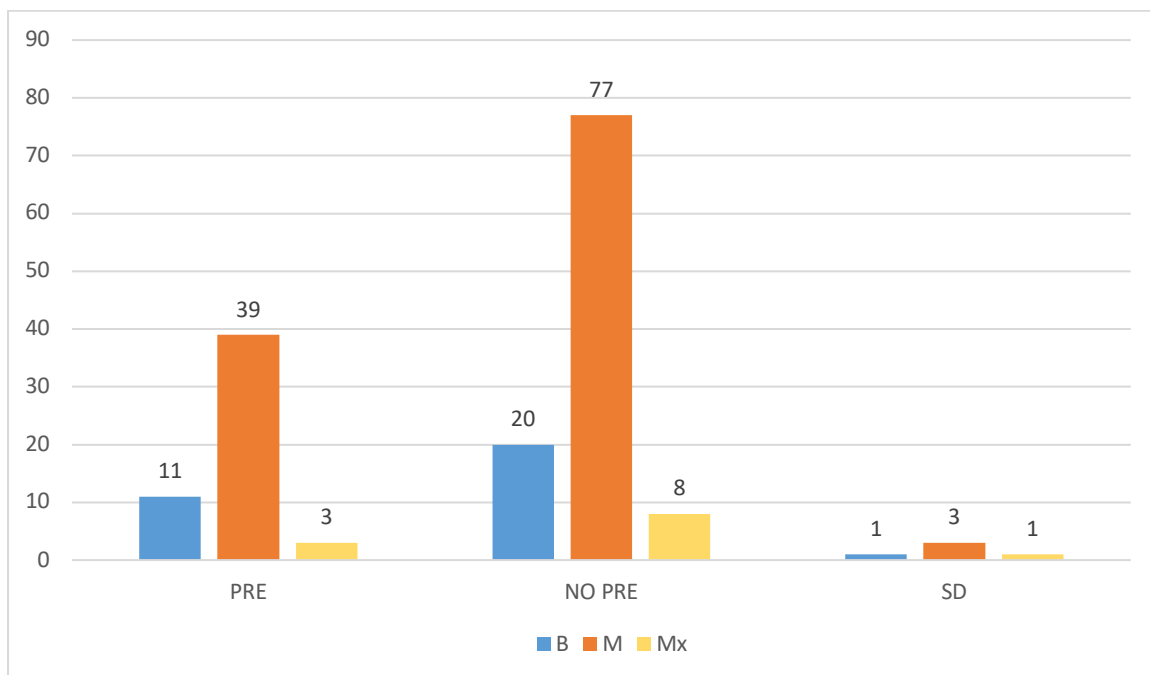


SD: sin datos.

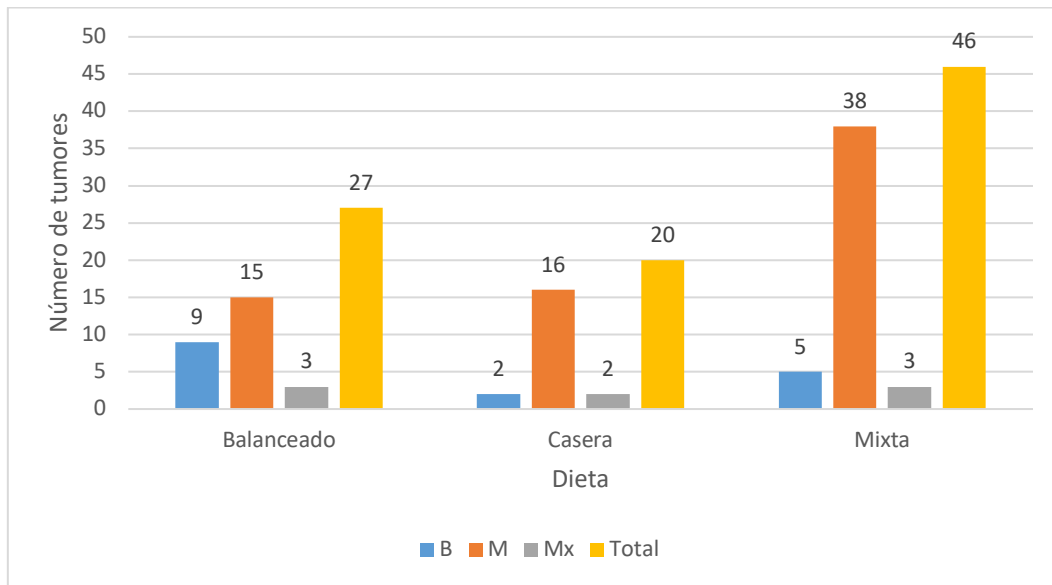
Figura 10. Pacientes con tumor mamario por raza



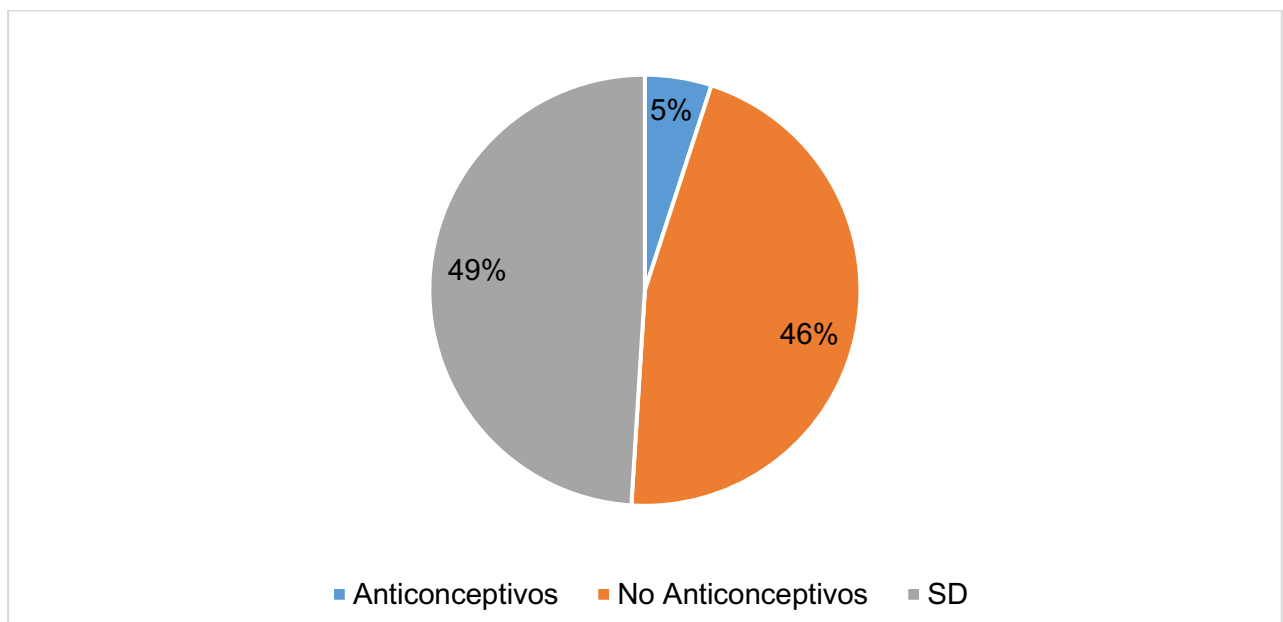
SD: sin datos.

Figura 11. Proporción de razas según su tamaño**Figura 12.** Número total de los distintos tumores diagnosticados en perras que han sido y que no han sido pre-esterilizadas.

PRE: pre-esterilización (pacientes que han sido esterilizadas antes de la extracción de la muestra o del tumor completo); **NO PRE:** pacientes sin pre-esterilización; **SD:** sin datos; **B:** Tumores Benignos; **M:** Tumores Malignos; **Mx:** Casos Mixtos.

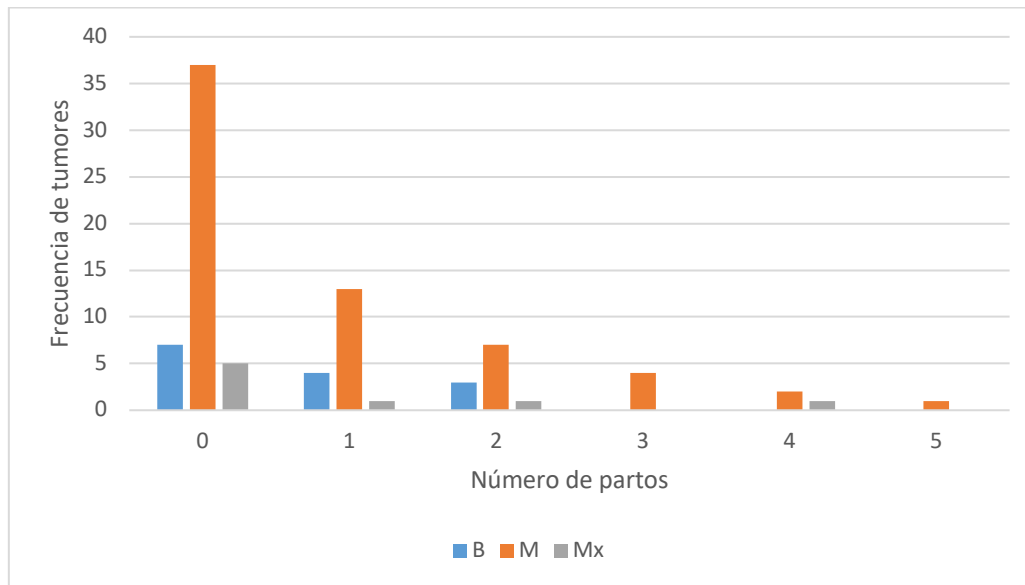
Figura 13. Número de cada tipo de tumor mamarios según las dietas

PRE: pacientes pre-esterilizadas; **NO PRE:** pacientes sin pre-esterilización; **B:** Tumores Benignos; **M:** Tumores Malignos; **Mx:** Casos Mixtos.

Figura 14. Porcentaje de tumores en perras que han utilizado y que no han utilizado anticonceptivos

SD: sin datos.

Figura 15. Número de los distintos tipos de tumores mamarios según el número de partos



B: Tumores Benignos; **M:** Tumores Malignos, **Mx:** Casos mixtos. Es importante resaltar que para este gráfico no se consideraron los datos de los casos de los que no se tenía información, que fueron 77.