

Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Ciencias Naturales

Estudio epidemiológico de neoplasias cutáneas en perros

Trabajo escrito

Que como parte de los requisitos para
obtener el Grado de

Maestría en Salud y Producción Animal Sustentable

Presenta

MVZ. Alejandra García García

Dirigido por:

MSPAS. Alejandro Enríquez Vázquez

Querétaro, Qro., a Septiembre 2020.



Universidad Autónoma De Querétaro
Facultad De Ciencias Naturales
Maestría en Salud y Producción Animal Sustentable

Estudio epidemiológico de neoplasias cutáneas en perros
Trabajo escrito

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de
Maestro en Salud y Producción Animal Sustentable

Presenta

MVZ. Alejandra García García

Dirigido por:

MSPAS. Alejandro Enríquez Vázquez

MSPAS. Alejandro Enríquez Vázquez
Presidente

Dra. Xóchitl Zambrano Estrada
Secretario

Dra. Eurídice Padilla Gómez
Vocal

MSPAS. Paola Jazmín Aranda Vargas
Vocal

MSPAS. Orlando Federico Chávez Moreno
Vocal

Centro Universitario, Querétaro, Qro.
Septiembre, 2020
México

DEDICATORIAS

Dirección General de Bibliotecas UAQ

Este trabajo está dedicado a una persona muy especial, que siempre me ayudó, apoyó y creyó en mí, y aunque el día de hoy me acompaña desde el cielo, sé que estaría orgullosa.

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco el apoyo económico a la Universidad Autónoma de Querétaro y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt), por haberme brindado la oportunidad de obtener un posgrado, que de otra manera no lo hubiera logrado.

Les agradezco de manera infinita a mis maestros que de manera muy oportuna, siempre me dieron sus consejos, para llevar a buen término este trabajo.

Un agradecimiento muy especial a una persona que durante todo el tiempo de este proyecto, me mostro su paciencia y apoyo incondicional, a todos los cambios de humor y ánimo, que uno como estudiante presenta durante un proyecto de dos años.

RESUMEN

Se han realizado varios estudios retrospectivos para investigar la epidemiología de los tumores cutáneos presentes en perros. Estos estudios varían en términos de recopilación de datos, tamaño de la muestra, región geográfica y tipos de razas. A pesar de estas diferencias todos tienen el objetivo de dar a conocer la frecuencia de estas neoplasias, así como su comportamiento en relación con la raza, edad y sexo en una región geográfica específica. Dentro de las neoplasias más comunes reportadas por estos estudios está el mastocitoma y el lipoma. El objetivo de este trabajo es hacer un estudio epidemiológico de las neoplasias cutáneas. Se realizó un análisis de los datos de un laboratorio particular del 2017 al 2018, donde se obtuvieron un total de 433 registros de neoplasias, de las cuales 263 (60.7%) corresponden a neoplasias en piel. En cuanto al sexo no se obtuvo diferencia estadística. Las hembras presentaron asociación a lipomas y los machos a adenomas de glándulas hepatoides. Las neoplasias de mayor presentación fueron los mastocitomas con 53 casos (20%) y los adenomas de glándulas hepatoides 19 casos (7%). La edad de mayor presentación fue a los 6 años (11.3%). Los perros de 0-3 años tuvieron predisposición a histiocitomas, de 4 a 7 años a mastocitomas y de 8 a 11 años a lipomas. Los criollos fueron los más afectados con 35 casos (13%), seguidos de los Bull Terrier Stanford con 22 casos (8%).

Palabras clave: Neoplasia, piel, benigno, maligno.

ABSTRACT

Several retrospective studies have been carried out to investigate the epidemiology of skin tumors in dogs. These studies vary in data collection, sample size, geographical region and type of breed. Moreover, in spite of these differences each one has the objective of making the frequency known of neoplasms as well as their behavior in relation to race, age and gender in a specific geographical region. Within the most common neoplasms reported by these studies are mastocytoma and lipoma. The aim of this work is to do an epidemiological study of skin neoplasms. There was realized an analisis of the data of a particular laboratory from 2017 to 2018, where there was obtained a whole of 433 records of neoplasias, of which 263 (60.7%) correspond to neoplasias in the skin. In terms of gender, no statistical difference was obtained. Females had an association with lipomas and males with hepatoid gland adenomas. The neoplasias of major presentation were mastocytomas with 53 cases (20%) and hepatoid gland adenomas 19 cases (7%). The age of the highest presentation was 6 years (11.3%). The 0-3-year-old dogs had a predisposition to histiocytomas, from 4-7 years to mastocytomas and from 8 to 11 years to lipomas. Creole dogs were the most affected with 35 cases (13%), followed by the Bull Terrier Stanford with 22 cases (8 %).

Key words: Neoplasms, skin, benign, malignant.

ÍNDICE

DEDICATORIAS	i
AGRADECIMIENTOS	ii
RESUMEN	iii
ABSTRACT	iv
ÍNDICE	v
ÍNDICE DE CUADROS	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	vii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	2
2.1 Fisiología, anatomía e histología de la piel.	2
2.2 Carcinogénesis	4
2.3 Factores de riesgo en el desarrollo de neoplasias	15
2.4 Tumores de piel más comunes en perros	22
III. JUSTIFICACIÓN	29
IV. HIPÓTESIS.....	29
V. OBJETIVOS.....	29
VI. MATERIAL Y MÉTODOS.....	30
VII. RESULTADOS.....	32
VIII. DISCUSIÓN	41
IX. CONCLUSIÓN	47
REFERENCIAS.....	48
APÉNDICE	60

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro		Página
1	Predisposición racial a neoplasias.	17
2	Tipos de radiación ultravioleta.	18
3	Estudios epidemiológicos de neoplasias en perros.	28
4	Clasificación de razas de acuerdo al AKC	31
5	Frecuencias de neoplasias por sexo	33
6	Frecuencia de neoplasias de acuerdo al grupo de edad	34
7	Asociación del grupo de edad y tipo de neoplasia	35
8	Frecuencia de neoplasias por razas mas afectadas	35
9	Asociación entre raza y tipo de neoplasia	36
10	Clasificación de razas de acuerdo a la AKC y su relación con el tipo de neoplasias desarrolladas	37
11	Frecuencia del comportamiento biológico por el sexo	38
12	Frecuencia del comportamiento biológico por la edad	39
13	Asociación entre el comportamiento biológico y la raza	39
14	Resumen de resultados	40

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1	Fotomicrografía de piel de perro.	3
2	Evolución de la angiogénesis en un mastocitoma en piel.	9
3	Expresión de E-cadherina en un mastocitoma en piel de perro.	12
4	Proceso de invasión tisular y metástasis.	14
5	Formación de aductos en el ADN por efecto de la RUV.	18
6	Neoplasias presentes en piel, glándula mamaria, mucosas, linfonodos, y vísceras.	32
7	Presentación de neoplasias en piel de acuerdo al grupo de edad.	34

I. INTRODUCCIÓN

En los últimos años es incierto si aumentaron los casos de neoplasias cutáneas o si se diagnostican más, por el hecho de que los perros están ocupando un lugar más importante dentro de la familia. De acuerdo a una encuesta realizada por grupo MARS[®] los perros dejaron de ser simples objetos, y ahora el 51% de personas los consideran miembros de la familia y un 22% lo tratan como a un “hijo”, esta investigación también ubica a México como el quinto país con mayor consumo de croquetas. Este cambio de perspectiva hacia los perros les ha permitido que alcancen una edad más avanzada, aunque esto viene ligado a problemas propios de la edad como el desarrollo de neoplasias.

Además de la edad hay otros factores que intervienen en la evolución de neoplasias como, la genética que afecta a Bóxers y Bulldogs, los cuales tienen mayor predisposición de presentar mastocitomas. El mastocitoma es una de las neoplasias cutáneas con mayor frecuencia de presentación. Otra razón del desarrollo de neoplasias es el agua potable, que generalmente es la que se ofrece a los perros, esta tiene cantidades mínimas de arsénico, el cual la OMS lo considera como un cocarcinogénico. Otro factor muy conocido es la radiación ultravioleta, en perros se le atribuye el desarrollo de carcinoma de células escamosas (CCE), hemangioma y melanoma. Estos se presentan principalmente en perros de pelaje corto, con poco pigmento.

Los factores antes mencionados (edad, genética, alimentación y radiación ultravioleta) producen una pérdida de la homeostasis celular, ocasionando un crecimiento incontrolado de las células, las cuales son autosuficientes para mantenerse, proliferar e incluso hacer metástasis.

II. ANTECEDENTES

2.1 Fisiología, anatomía e histología de la piel.

La piel es el órgano más extenso del organismo. En cachorros corresponde al 24% del peso corporal, mientras que en perros adultos es el 12%, su pH varía entre 6.2 a 8.6, con valor promedio de 7.52 (Mejía et al., 2006). La principal función de la piel es formar una barrera física entre los órganos internos y el medio ambiente, para evitar la pérdida de electrolitos, macromoléculas y agua; sin embargo también tiene otras funciones como termorregulación, función inmune, percepción de estímulos, secreción y producción de sustancias (Acevedo, 2017). Adicionalmente la pigmentación y el olor de las glándulas cutáneas permiten una comunicación social y sexual (Meruane et al., 2012). La piel se divide en tres capas histológicas bien diferenciadas: epidermis, dermis y subcutáneo o hipodermis.

La epidermis se forma por cinco estratos los cuales se distribuyen de manera imperceptible (fig. 1) estas capas son:

Estrato basal. Es un epitelio simple cúbico, el cual está en constante división celular, para aportar células a la siguiente capa. El movimiento divergente de la capa basal se debe a una pérdida de integrinas (moléculas de adhesión) (Meruane et al., 2012).

Estrato espinoso. Al corte histológico las células tienen apariencia poligonal y se observan “espinas” que en realidad se tratan de los desmosomas, los cuales se encargan de mantener unidas a las células entre sí, por medio de un sistema complejo de uniones intercelulares (Meruane et al., 2012).

Estrato granuloso. Las células van cambiando a fusiformes con núcleos en proceso de degradación, en el citoplasma hay gránulos de queratohialina y profilagrina, esta última desfosforila a filagrina y ayuda a formar las bandas de queratina en el estrato corneo (Acevedo, 2017). También contienen pequeños

gránulos basófilos compuestos mayormente de proteínas ricas en cisteína y gránulos lipídicos, que transforman a esta capa en una barrera que impide la pérdida de agua (Meruane et al., 2012).

Estrato lúcido. Formado por células muertas que contienen eleidina, la cual es una sustancia transparente y una forma intermedia de queratina, que solo está presente en áreas de piel gruesa como nariz, cojinetes plantares y palmares (Acevedo, 2017).

Estrato corneo. Compuesto principalmente de queratinocitos, se acomodan formando bandas de queratina y filagrina, están envueltos en una capa de hidroxiceramidas. Los espacios intracelulares están ocupados por lípidos provenientes de una emulsión formada por el sudor, así como la secreción sebácea (Mejía et al., 2006).

Esta diferenciación progresiva y constante de la epidermis (del estrato basal hacia el estrato corneo) genera un equilibrio dinámico, que permite un recambio total de células en un período aproximado de 22 días en perros y 14 días en humanos (Meruane, et al., 2012).

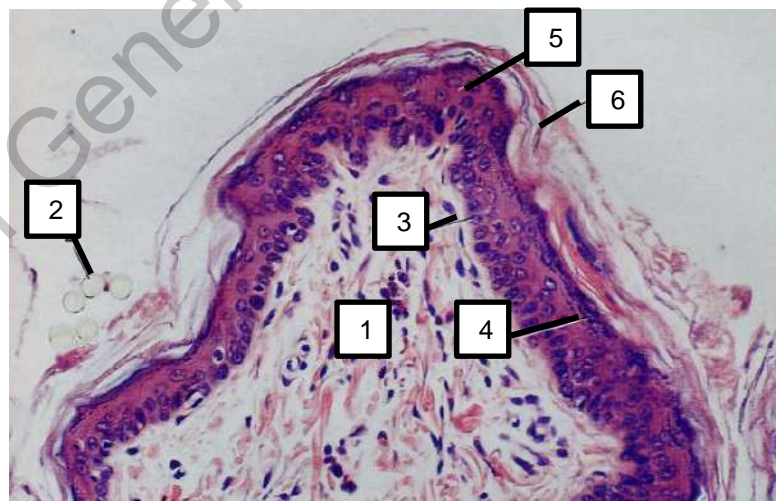


Figura 1. Fotomicrografía piel de perro.

1. Dermis, 2. Pelo (corte transversal), 3. Estrato basal, 4. Estrato espinoso, 5. Estrato granuloso 6. Estrato córneo (Modificaca de Bacha, 2001).

La dermis se localiza por debajo de la epidermis, la conforman bandas de colágeno, fibras elásticas, fibras de músculo liso, nervios, vasos linfáticos, y sanguíneos. La principal función de la dermis es mantener y reparar, además de proporcionar fuerza y elasticidad a la piel, se divide en dermis superficial (fibras de colágeno delgadas y poco organizadas) y dermis profunda (fibras de colágeno densas y organizadas, casi paralelas a la piel). Los fibroblastos dérmicos sintetizan las fibras de la dermis superficial y profunda (Raskin et al., 2010; Jubb et al., 2016).

En el intersticio se encuentra la matriz extracelular. El intersticio es una solución gelatinosa amorfa que ocupa los espacios entre las estructuras de la dermis, deja pasar electrolitos, nutrientes, factores de crecimiento y células. Sus componentes principales son proteoglicanos y glicoproteínas. Los proteoglicanos tienen un peso molecular alto, son glicosaminoglicanos unidos a proteína. El proteoglicano más abundante es el ácido hialurónico, proporciona lubricación y soporte estructural a la dermis. En cuanto a las glicoproteínas (fibronectina) interactúan entre célula-célula y célula-matriz extracelular, sirven de adhesión y para la migración celular, esta sustancia es abundante en la dermis normal del shan-pei (Jubb et al., 2016).

2.2 Carcinogénesis

El proceso por el cual una célula normal se convierte en una célula neoplásica, se llama carcinogénesis. Este proceso requiere de varias mutaciones en varios genes y eso ocurre a través de mucho tiempo, a veces de años de estar expuestos a un agente carcinogénico. Los agentes carcinogénicos pueden actuar en una o en las tres etapas de la carcinogénesis, las cuales son: iniciación, promoción y progresión.

Iniciación. Se refiere a una mutación irreversible en una célula, que no causa la muerte de la célula y esta mutación se pasa a las células hijas. Esto ocurre en neoplasias benignas o malignas. Las neoplasias se originan de una

mutación en una célula, es decir son de origen monoclonal. Esta célula es “anárquica”, y da origen a una generación de “células anárquicas”, se nombran así porque estas células no responden a las señales fisiológicas de división celular y apoptosis. Si bien la célula ya tiene establecida una mutación, en las siguientes divisiones celulares, se pueden ir acumulando más mutaciones. Estas mutaciones generan alteraciones estructurales del genoma (ADN) por cambios en la disposición de los genes, nucleótidos o bases (Martín et al., 2011, Dewi et al., 2017).

Promoción. Es un proceso reversible con periodos largos de latencia. Se da la multiplicación tisular, ocurre en neoplasias benignas y malignas. En esta etapa se van agregando mutaciones, hay conversión de células preneoplásicas a neoplásicas y herencia del material genético dañado a células hijas (Martín et al., 2011, Smeo et al., 2017).

Progresión. Una vez establecida la neoplasia, que se da en la promoción, empieza el crecimiento tumoral, la invasión y la metástasis. La metástasis, solo se presenta en neoplasias malignas, esto es porque tienen la capacidad de producir o de inducir la secreción de metaloproteinasas. Las metaloproteinasas son enzimas proteolíticas capaces de remodelar la matriz extracelular y que en conjunto degradan todos los componentes de esta. Los factores de crecimiento (FC) como, el Factor de Crecimiento Epidérmico (Epidermal Growth Factor, EGF), el Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (Platelet-derived growth Factor, PDGF) y el Factor de Crecimiento de Fibroblastos (Fibroblast Growth Factor, FGF), regulan la expresión de las metaloproteinasas. Por ejemplo, las células tumorales secretan un inductor de metaloproteinasas, el cual induce a los fibroblastos que rodean el tumor, a producir estromalisina la cual degrada la membrana basal y la matriz extracelular, para facilitar la intravasación de las células tumorales al torrente sanguíneo, y pueda establecerse la metástasis (Pérez 2004; Arvelo et al. 2006).

Factores de crecimiento en las células neoplásicas

Las células requieren de FC para proliferar. Los FC son péptidos sintetizados en una célula, que luego migran al espacio intercelular, se unen a su Receptor de Factor de Crecimiento (RFC) en la misma célula o células vecinas. Esta unión provoca la activación de los RFC y por medio de señales intracelulares ejercen su efecto mitógeno, y hacen que la célula entre en división celular.

La mitosis en las células neoplásicas esta alterada, debido a que este tipo de células tiene la capacidad de sintetizar de manera excesiva sus propios FC, estimulando a los RFC de manera constante o permanente. La otra forma que tienen las células neoplásicas para estimular la mitosis, es por medio de los RFC sobreexpresados, es decir hay muchas copias en la superficie celular, y aún en ausencia de los FC ejercen su efecto mitógeno

La proliferación incontrolada dada por la sobreexpresión de los FC o RFC, contribuyen al fenotipo maligno debido a que se incrementa el riesgo de mutaciones espontáneas o inducidas en las células que están proliferando. Algunos de los FC que tienen efecto en la piel son:

- **EGF.** Sus receptores se designan ERBB 1, 2, 3 y 4. Se encuentran en varias células, unas de ellas son los queratinocitos y los mastocitos.
- **FGF.** Tiene nueve variantes, entre ellas FGF básico (FGF2, bFGF) y el factor de crecimiento de queratinocitos (FGF7). Poseen efecto mitógeno en células mesenquimatosas, neuroectodérmicas y epidérmicas.
- **PDGF.** Es uno de los principales mitógenos del tejido conectivo, se expresa en melanoma. A este grupo pertenece el Factor de Crecimiento Derivado del Endotelio Vascular (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) el cual promueve la angiogénesis.
- **Factor de crecimiento similar a la insulina (Insulin-like growth factor, IGF).** Son factores séricos que interactúan con la hormona de crecimiento. El IGF-I tiene actividad tirosina-cinasa, en contraste con el

IGF-II, el cual carece de esta actividad (Dunlop et al., 2004; Meza et al., 2006; Zachary et al., 2012).

Características de la célula neoplásica

Para que las células neoplásicas puedan crecer, sobrevivir y proliferar, necesitan tener ciertas características entre ellas: la inmortalización celular, evadir la apoptosis, tener una angiogénesis sostenida, cambiar su metabolismo energético, evitar el reconocimiento del sistema inmune, ser capaces de invadir el tejido vecino e incluso hacer metástasis.

Inmortalización. El número de divisiones celulares está determinado por el largo de los telómeros. Cada que una célula se divide los telómeros se acortan. El punto límite de acortamiento se llama "Límite de Hayflick". Cuando las células alcanzan este punto, entran en senescencia o en apoptosis. Las células tumorales, no tienen este límite debido a que expresan telomerasa, una ADN polimerasa que alarga los telómeros, evitando su acortamiento, por lo cual no dejan de dividirse (Sánchez, 2013). La telomerasa es inactiva en células somáticas, solo está presente en células madre, germinativas y cancerígenas. Su presencia se reconoce en un 95% de cánceres en humanos, pero en oncología veterinaria hay poca investigación (Meuten, 2017).

Evasión de la apoptosis. Las células normales entran en apoptosis cuando tienen una alteración. Las células tumorales evitan la apoptosis de diferentes maneras, puede ser por la reducción de caspasas, la sobreexpresión de inhibidores de apoptosis, por baja expresión de receptores de muerte (Fas-R) o baja expresión de señales de muerte (Fas-L). También se puede disminuir la apoptosis por mutación en p53, normalmente este gen aumenta la transcripción de genes proapoptóticos de la familia Bcl2, entre ellos Bax, NOXA, PUMA, así como de Fas-R. Cuando p53 está mutado, el ciclo celular no se detiene, no se lleva a cabo la apoptosis y las células con errores siguen proliferando (Silva et al., 2002; Jimenez et al., 2003, Mayoral et al., 2004)

Angiogénesis sostenida. La hipoxia local ocasionada por el crecimiento del tumor, induce la síntesis de FC. Los FC como, VEGF, FGF-2 y PDGF, estimulan el crecimiento del tumor. En las neoplasias los vasos sanguíneos son pobremente diferenciados, con distribución no uniforme, tortuosos y dilatados, por lo tanto la sangre se acumula por más tiempo, para abastecer de nutrientes a las células en crecimiento (Zachary et al., 2012, Sánchez, 2013).

Estos vasos sanguíneos también tienen poros en el endotelio que facilitan la permeabilidad de las células cancerígenas, así como la metástasis. En la figura 3, se muestra la progresión de la angiogénesis de un mastocitoma cutáneo, mediante inmunotinción para el factor de Von Willebrand (De souza et al., 2012). El aporte sanguíneo es esencial para el desarrollo celular, sin embargo, la mayor proporción del estroma tumoral es no vascular.

El estroma está formado por componentes no celulares, en los que se incluyen colágeno, glicosaminoglicanos, proteoglicanos, fibronectina, fibrina, y proteínas plasmáticas. Los principales componentes celulares son los fibroblastos, las células endoteliales y las células inflamatorias. Los fibroblastos asociados a tumores, estimulan la proliferación de las células tumorales, aumentando los FC, la angiogénesis, invasión y metástasis (De souza et al., 2012; Meuten, 2017).

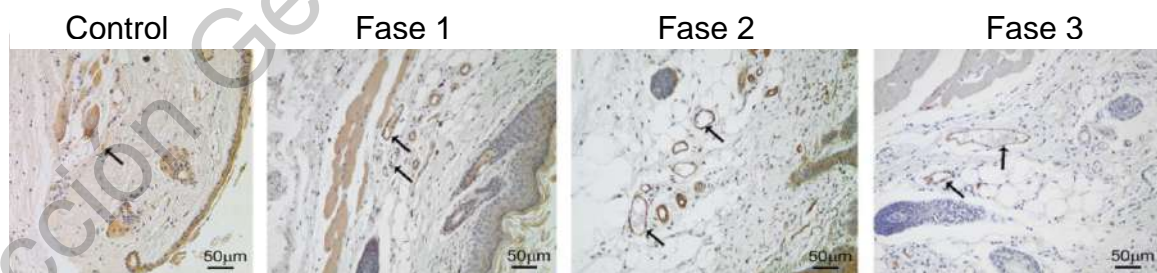


Figura 2. Evolución de la angiogénesis en un mastocitoma cutáneo.

Inmunotinción para el factor de Von Willebrand, las flechas indican los vasos sanguíneos. Se observa aumento en el número y el diámetro de los vasos sanguíneos (De souza et al., 2012).

Reprogramación del metabolismo energético. En condiciones normales aeróbicas, las células procesan glucosa hasta su degradación completa en la mitocondria, donde se obtienen reductores que generan ATP. En el caso de las células tumorales, hay una alta concentración de glucosa en citoplasma, debido a que el Factor Inducible por Hipoxia (Hipoxia Inducible Factor, HIF-1) incrementa la expresión de transportadores de glucosa como GLUT1 y GLUT3. Sin embargo, esa glucosa se procesa en citoplasma, obteniendo productos de fermentación (lactato) y no ATP. A este proceso se le denomina efecto Warburg (Martínez, 2015).

No todas las células neoplásicas presentan el efecto Warburg, inclusive ni siquiera todas las células de una neoplasia lo presentan. Algunas células neoplásicas presentan un incremento de la fosforilación oxidativa, y otras presentan acoplamiento metabólico, entre las células estromales y las células tumorales. Siendo por lo tanto el microambiente tumoral clave para la progresión del cáncer (Martínez, 2015). Los fibroblastos del estroma proporcionan glucosa, lactato, aminoácidos (glutamina), a las células tumorales, para generar energía. Esta comunicación metabólica se vincula directamente con la agresividad del tumor (Otschoorn et al., 2014).

Las células neoplásicas tienen alta demanda de proteínas, para que puedan mantenerse, crecer, proliferar, invadir tejidos y llevar a cabo la metástasis. Para lograrlo necesitan sintetizar proteasas, para llevar a cabo el catabolismo proteico, que de manera general causa hipoalbuminemia y caquexia (Lozano et al., 2005).

Evasión del sistema inmune. Los clones tumorales son destruidos por monocitos, macrófagos, células NK y linfocitos T. Sin embargo las células neoplásicas logran evadir el sistema inmune, aplicando diferentes estrategias entre ellas:

1. **Modulación antigénica.** En presencia de los anticuerpos correspondientes, los antígenos de la célula cancerígena se internalizan (desaparecen de la superficie).
2. **Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH I).** El CMH-I presenta antígenos endógenos al receptor del linfocito T citotóxicos (CD8), para que esto se lleve a cabo, se necesita de una proteína B7, la cual en células neoplásicas puede estar ausente, lo cual explicaría la tolerancia inmunológica.
3. **Liberación de antígenos.** Los antígenos son liberados por la célula cancerígena y en forma soluble se unen a los anticuerpos correspondientes, secuestrándolos y evitando que éstos actúen sobre las células tumorales, formando inmunocomplejos circulantes.
4. **Camuflaje.** Las células cancerígenas mimetizan los tejidos del huésped, por ejemplo durante la intravasación, se forma un trombo, que el sistema inmune reconoce como propio (Lozano et al., 2005, Martín et al., 2011).

Invasión tisular y metástasis. Las células neoplásicas necesitan entrar al torrente sanguíneo y linfático, para establecerse en un sitio diferente al de origen. La metástasis se establece gracias a varios factores entre ellos, la disminución de la adhesión de las células tumorales, la degradación de la matriz extracelular, la locomoción de las células entre la matriz, para que finalmente las células invadan y establezcan la nueva neoplasia, como se describe a continuación:

1. **Falta de adhesión de las células tumorales.** En los tumores epiteliales la separación de las células, se inicia por la disminución de moléculas de adhesión, como la E-cadherina, y el aumento de la presencia de N-cadherina, la cual se asocia a la migración celular (Zuñiga et al., 2014). En medicina humana la E-cadherina es un marcador de pronóstico favorable. Cuando está presente disminuye la probabilidad de invasión o metástasis, porque las células están

bien adheridas. Por el contrario en neoplasias invasivas, la E-cadherina está ausente o disminuida, como en carcinomas de cabeza y cuello (Chetty et al. 2008). También se ha identificado en mastocitomas (fig.4) donde a mayor expresión de E-cadherina disminuye la malignidad (Mackowiak et al., 2012).

La actividad invasiva de N-cadherina se debe a que se une al receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) evitando su internalización, aumentando la producción de metaloproteasa y por lo tanto un incremento en la invasión celular. El complejo N-cadherina/FGFR se expresa en neoplasias de glándula mamaria, próstata y melanoma (Suyama et al., 2002). Las metaloproteasas también ayudan en la degradación de la E-cadherina (Arvelo et al., 2006).

Al disminuir la unión entre células se establece mayor contacto con los componentes de la ME como, fibronectina, colágeno y vitronectina, este contacto es posible porque los receptores para los componentes de la ME aumentan en número y se reorganizan alrededor de toda la célula, permitiendo que las células se adapten a nuevos microambientes (Zachary et al., 2012).

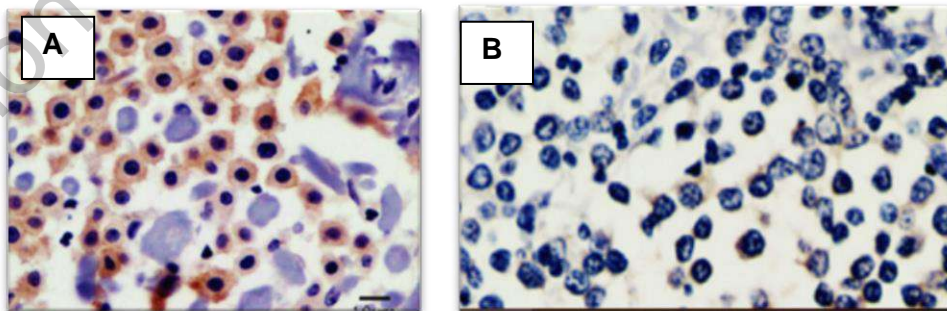


Figura 3. Expresión de E-cadherina en un mastocitoma en piel de perro. A) Mastocitoma grado I, con una alta expresión de E-Cadherina. B) Mastocitoma grado III, con baja expresión de E-cadherina. La inmunotinción se observa de color café (Mackowiak et al., 2012).

2. **Degradación de la matriz extracelular.** Solo los tumores malignos tienen la capacidad de producir enzimas proteolíticas como catepsina, metaloproteinasas, activadores del plasminógeno y proteasas (como colagenasa IV, uroquinasa y proteasas de serina) para degradar la ME y la membrana basal. La actividad de las proteasas está influenciada por varios factores como, la velocidad con que son sintetizadas y activadas, y la producción de antiproteasas. Estos factores son producidos por las células del tumor o por los fibroblastos (Zachary et al., 2012).
3. **Locomoción entre la matriz.** Una vez que la célula pierde la adhesión célula-célula y célula-matriz, también pierde su arquitectura normal y hay una transformación fenotípica epitelio-mesenquimal (TEM). Este cambio fenotípico le permite, formar prolongaciones para migrar entre las células de los vasos sanguíneos (Meuten, 2017).
4. **Invasión y metástasis.** Las células tumorales penetran a los vasos sanguíneos o linfáticos, por su transformación epitelio-mesenquimal y por la existencia de los poros en el endotelio vascular. Una vez dentro del torrente sanguíneo las células cancerígenas evaden al sistema inmune por medio de la formación de trombos (agregados de células, plaquetas y fibrina) viajan hasta llegar a su órgano blanco, donde por diapédesis, salen del vaso sanguíneo.

Una vez en el nuevo tejido las células sufren un proceso morfológico de transición de mesénquimal-epitelial, para establecerse como micrometástasis (fig. 5) (Zachary et al., 2012; Sánchez, 2013; Meuten, 2017). En personas, el establecimiento de una metástasis

es poco eficiente, en células cancerígenas de glándula mamaria sólo el 0.01% de las células tumorales circulantes (CTCs) son capaces de producir metástasis ósea, y al menos 10,000 CTCs se requieren para el desarrollo de una metástasis exitosa (Sánchez, 2013).

Dirección General de Bibliotecas UAQ

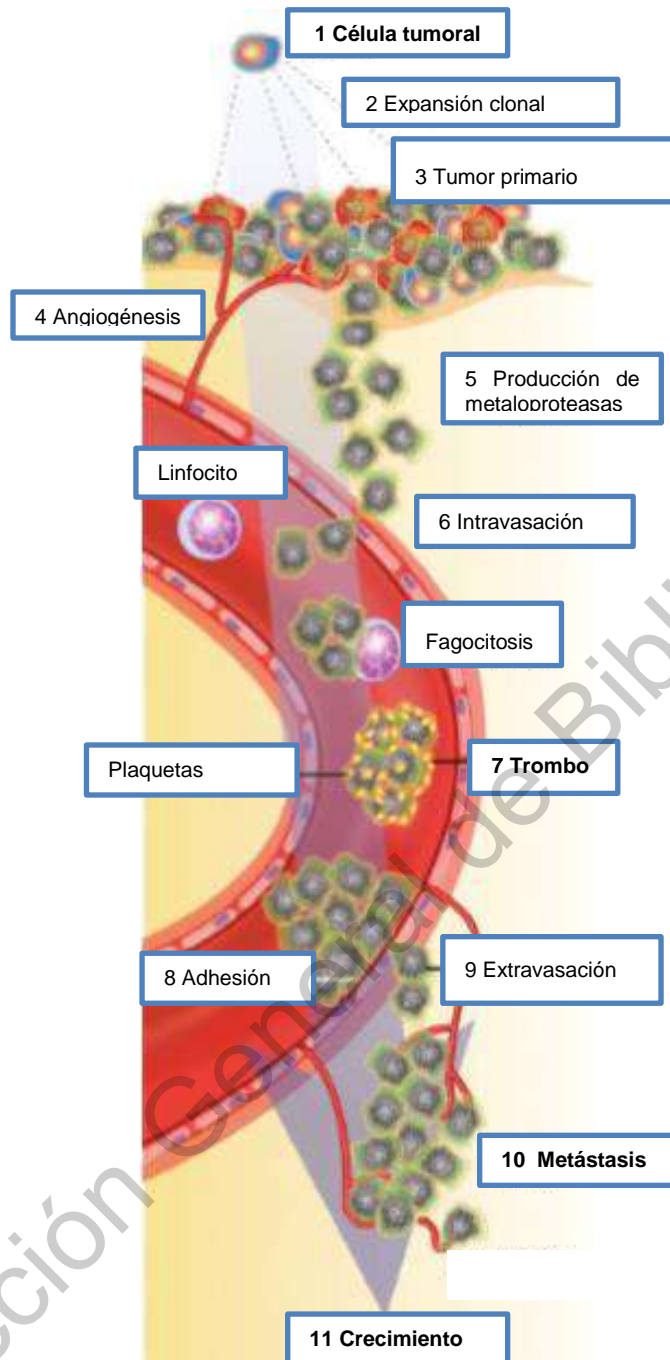


Figura 4. Proceso de invasión tisular y metástasis. Una vez establecido el tumor primario (1-3) por medio de la angiogénesis (4) y de la producción de metaloproteasas (5), las células cancerígenas por medio de diapédesis (6) viajan por el torrente sanguíneo y evitan al sistema inmunológico formando un trombo (7), cuando llegan al tejido blanco se establecen (8,9,10,11) para formar un nuevo tumor (Imagen modificada de Meuten, 2017).

2.3 Factores de riesgo en el desarrollo de neoplasias

Entre las causas de neoplasias hay factores intrínsecos (propios del organismo) como el sexo, edad y genética, y los factores extrínsecos (ambientales) como la radiación ultravioleta y la alimentación. La suma de estos factores provoca que el desarrollo de una neoplasia sea más probable.

Factores intrínsecos

Sexo

Las neoplasias están muy ligadas al estado reproductivo, entero o castrado (ovariohisterectomía (OVH) u orquiectomía). La OVH u orquiectomía favorecen la presentación de algunas neoplasias, entre ellas, linfoma, osteosarcoma, hemangiosarcoma y mastocitoma. En hembras la OVH disminuye la presentación de neoplasias en glándula mamaria. Mientras que los machos enteros, están predispuestos a adenomas de glándulas hepatoides.

Los ovarios sintetizan estrógenos (estrone, estradiol y estriol). Los estrógenos estimulan la actividad de los macrófagos, motivo por el cual la OVH puede aumentar ciertos tipos de neoplasias (Tizard, 2009). Los estrógenos también regulan la saciedad a nivel del SNC, de esta manera al realizar OVH aumenta el apetito, y con esto hay riesgo de obesidad (Diez et al., 2007). En la obesidad hay una producción y secreción incrementada de moléculas proinflamatorias (TNF alfa, IL-6, IL-1 beta), las cuales se relacionan con una disminución de la respuesta celular a la insulina, presentando insulino-resistencia e hiperglicemia. Esto favorece la presentación de lipomas (Greenberg et al., 2002).

Es controversial la expresión de receptores de estrógenos en mastocitomas. Por un lado Elling et al., 1982, describe que los mastocitomas tienen receptores específicos para estrógeno, pero Larsen et al., 1989, reporta que no hay. Sin embargo diversos estudios epidemiológicos observan una asociación entre la OVH y mastocitomas, es el caso de White et al., 2011 y Torres de la Riva

et al. 2013, quienes concluyeron que las hembras enteras no presentaron mastocitomas, solo hembras con OVH, no importando la edad a la que fueron sometidas a cirugía, por lo que los estrógenos funcionan como protectores ante las neoplasias.

Los andrógenos (testosterona, androsterona y androstenediona) son sintetizados principalmente en los testículos. Los adipocitos tienen receptores androgénicos. La testosterona afecta el metabolismo de las grasas, debido a que incrementa la lipólisis. La orquiectomía disminuye la fuerza y masa muscular, e incrementa el tejido adiposo, porque disminuye la lipólisis (O'Reilly et al., 2014). Las glándulas hepatoides presentan receptores androgénicos, por lo que la orquiectomía disminuye la estimulación de estas glándulas (Pisani et al., 2006).

Edad

La edad es un factor de riesgo para la presentación de neoplasias benignas o malignas. Esto se debe a que existe una mayor probabilidad de acumulación de errores en el ADN, considerando que un solo error no es suficiente para la presentación de una neoplasia, para que esta se exprese se necesita una acumulación de errores sin reparación del ADN (Lozano et al., 2005).

En un estudio reportan que el grupo de edad más afectado es de 8-11 años con un 35% de las neoplasias, sin embargo, las neoplasias con comportamiento maligno se presentan con mayor frecuencia en el grupo de más de 12 años presentando un 72% de todas las neoplasias malignas (De la Cruz et al., 2017). Moreno et al., 2012 reporta que la edad de mayor frecuencia para la presentación de neoplasias cutáneas, es en perros mayores de 9 años y Mayorga et al., 2017 reporta una edad de 8 años.

Sin embargo la edad de presentación depende del tipo de neoplasia, el histiocitoma es una neoplasia benigna, que se presenta en perros menores de 3 años (Raskin, 2010).

Genética

La predisposición genética se asocia con la alteración en genes supresores de tumores y oncogenes, o incluso al exceso de pigmentación. Sin embargo, hay razas en las que no se ha localizado una razón para la predisposición a neoplasias y solo se asocian por la alta frecuencia de presentación. En el cuadro 1 se mencionan las razas, así como la característica que tienen en común estas razas, para el desarrollo de neoplasias (Dobson, 2012, Meuten, 2017).

La predisposición al desarrollo de neoplasias se puede asociar a la relación filogenética (anexo No. 1) entre las diferentes razas, como lo son los Boxers, Bull Terriers, Staffordshire Bull Terrier, que forman un grupo muy cercano, mientras que los Poodle y Bichon francés, forman otro grupo (Parker et al., 2017).

Cuadro 1. Predisposición racial a neoplasias

Raza	Neoplasia	Característica
Pastor Alemán, Bóxer y Golden Retriever	Hemangiosarcoma	Se desconoce. Se asocia por la alta frecuencia en estas razas.
Bóxer, Bulldogs, Bullmastiffs, Boston Terrier, Bull Terrier, Stanford, Bull Terrier)	Mastocitoma	Mutación en c-Kit (protooncogen que codifica KIT)
Bernés de la Montaña y Retrievers	Sarcoma histiocítico	Antígeno dendrítico mielóide en CD1+, CD4-, CD11c+, CD11d+, MCHII+, ICAM-1+ y Thy-1 +/-.
Schnauzers y Terrier Escocés	Melanoma	Piel muy pigmentada
Doberman Pinschers, Shetland, Scottish Terriers, Beagles, Airedale Terriers	Carcinoma	Antígeno leucocítico DQB1

(Dobson, 2012)

Factores extrínsecos

Radiación Ultravioleta

La radiación ultravioleta es un carcinógeno directo y actúa desde la fase de iniciación de la carcinogénesis. La RUV se divide en radiación UVA, UVB y UVC (cuadro 2). La radiación UVB es la menos abundante, pero es la que más afecta al ADN. Las sustancias que absorben mayor radiación UVB son los ácidos nucleicos, melanina, queratina, ácido urocánico y el colesterol (Brozyna et al., 2007).

Cuadro 2. Tipos de radiación ultravioleta

Tipo de radiación ultravioleta (RUV)	Espectro (nm)	Cantidad que llega a la superficie terrestre (%)
UVA	320-400	95
UVB	280-320	5
UVC	200-280	0 (La capa de ozono lo absorbe)

Los rayos UVB penetran hasta el estrato granuloso, son los responsables del Carcinoma de Células Escamosas (CCE). La radiación UVB causa dímeros de timinas (fig. 6). Los dímeros de timinas se producen por la unión de dos timinas adyacentes, localizadas en la misma hebra del ADN. Estos dímeros solamente se localizan en piel y no en órganos internos. Los dímeros de timinas afectan la estructura espacial del ADN, y se reparan por medio del Sistema de Reparación de Escisión de Nucleótidos (Nucleotide Excision Repair, NER) (Brozyna et al., 2007; Martínez, 2010).

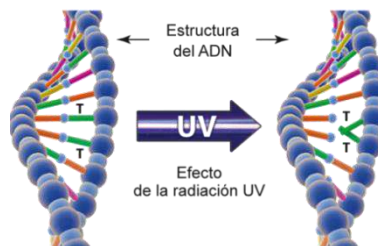


Figura 5. Formación de aductos en el ADN por efecto de la RUV. Los aductos formados son principalmente dímeros de T-T.

Los UVA tienen mayor impacto en el fotoenvejecimiento, por la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que causan un daño en la guanina 8-oxo-gua (8-oxo-7,8 dihidroguanina). Estos daños no son tan frecuentes como los dímeros de timinas, y se reparan por medio del sistema de Reparación por Escisión de Bases (Base Excision Repair, BER). Este tipo de radiación está asociada al desarrollo de melanoma (Brozyna et al., 2007).

La radiación UVB afecta el ácido urocánico. El ácido urocánico se localiza en el estrato corneo, su precursor es la histidina, su finalidad es mantener un pH ácido, para la correcta función de las proteasas (quimiotripsina y tripsina). Las proteasas degradan los corneodesmosomas, lo que produce una descamación constante y controlada, para mantener una barrera cutánea saludable (Pons, 2002).

La radiación UVB causa inmunosupresión cutánea, debido a que promueve la transformación de ácido urocánico de su forma trans a cis. El cis-ácido urocánico, se acumula en la epidermis más superficial, evitando la descamación y promoviendo la degranulación de los mastocitos, provocando una anómala tolerancia a los haptenos. La radiación UVB también causa inmunosupresión debido a que disminuye la cantidad y función de células de Langerhans, provocando una disminución en la presentación de antígenos (Pons, 2002).

La radiación UVA está relacionada con los melanomas. Las personas con piel clara o problemas de albinismo, presentan con mayor frecuencia esta neoplasia. En perros es más frecuente en razas con piel o mucosa oral muy pigmentada, como Schnauzers, Terrier Escocés, Cocker Spaniel y Caniches (Koenig et al., 2002; Dobson, 2012).

Alimentación

Alimento comercial (Aminas heterocíclicas)

La elaboración de las croquetas para perros se lleva a cabo en máquinas que trabajan con humedad, presión y temperatura, la cual varía de 70 a 160°C, esto ayuda para conseguir las diferentes formas de las croquetas (Salazar, 2008).

Uno de los ingredientes principales de las croquetas es la carne, ya sea pollo, cordero o pescado. Las aminas heterocíclicas (AHC) se forman por la reacción de creatinina (presente en la carne) y azúcares, durante una cocción térmica entre 100 a 150°C, excepto cuando la carne es hervida (Sugimura, et al., 2004).

Las AHC dañan el ADN cuando son metabolizadas por enzimas específicas del cuerpo, como la lactoperoxidasa. La lactoperoxidasa es una enzima antimicrobiana, secretada por las glándulas salivales y mamarias. Esta enzima activa las AHC, una vez activadas se unen al ADN de las células provocando mutagénesis e iniciando una neoplasia (Jeque et al., 2017).

Las personas consumidoras de carne tienen AHC en el pelo, a diferencia de las personas vegetarianas, las cuales no tienen AHC (Bassette et al., 2009, Gu et al., 2012). En un estudio donde se analizaron doce muestras de croquetas comerciales, once presentaron AHC (Knize et al., 2003). Gu et al., 2012, analizó la piel de 16 perros sanos y en 14 encontraron AHC. En los cuales la cantidad de AHC variaba aún en el mismo perro. La mayor concentración de AHC la encontraron en el pelo negro, debido a que estas aminas tienen afinidad por la unión a la eumelamina, pigmento que es más predominante en el pelo negro.

Las perras gestantes que son alimentadas con croquetas comerciales, las acumulan y sus fetos son expuestos desde la gestación, momento en el cual los cachorros son más susceptibles a mutaciones del ADN, por lo tanto los perros están expuestos a este tipo de compuesto toda su vida (Gu et al., 2012).

Agua (Arsénico)

Además de las croquetas que son la principal fuente de alimentación de los perros. El agua de bebida la cual proviene directamente de la llave, puede estar contaminada con cantidades mínimas de arsénico inorgánico (iAs).

La Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos de América (EPA) y el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) han clasificado el arsénico como carcinógeno humano. La concentración máxima de iAs en el agua potable, recomendada por la OMS es de 0.010 mg/L (0.10 ug/L o 0.5 umol/L). En México la NOM-127-SSA1-1994 que abarca la "Salud ambiental, agua para uso y consumo humano-límites permisibles de calidad y tratamientos a que debe someterse el agua para su potabilización" establece una concentración de arsénico de 0.025 mg/L desde el 2005. Se desconocen exactamente los mecanismos por los cuales el arsénico contribuye al desarrollo de cáncer, se considera un cocarcinógeno (DOF, 2000; OMS, 2020).

Una sustancia cocarcinogénica no es capaz de causar cáncer por sí sola, pero ayuda a otras sustancias o factores a desarrollarlo.

En personas el consumo de agua con concentraciones elevadas de arsénico, causa lesiones en piel como, hiperpigmentación cutánea en parches, que se le llaman lesiones en "gotas de lluvia", queratosis focal y cáncer de piel; también afecta otros órganos, entre ellos la vejiga, hígado, riñón, y se le relaciona con la presentación de diabetes. El desarrollo de efectos en la salud depende de la concentración de iAs en el agua, la edad, género y estado nutricional de las personas (Hughes et al., 2011).

En México un millón de personas están expuestas a concentraciones elevadas de iAs en el agua potable (Mora et al, 2012). La concentración de iAs en la presa de Zimapan, Hidalgo es de 0.12mg/L. En un estudio realizado en esta zona, relacionó la presencia de arsénico en el agua potable, con un aumento de TGF-alpha en personas con melanosis y queratosis (Valenzuela et al., 2007). El

municipio de Querétaro recibe el 70% del agua de Zimapan, del pozo El infiernillo, que de acuerdo a las autoridades, el agua es de muy buena calidad (Velarde, 2018).

En estudios realizados en ratones, se ha demostrado que la administración de arsénico, no siempre causa el desarrollo de una neoplasia. En un estudio observaron que el arsénico disminuye el grado de reparación del ADN e inhibe la apoptosis (Hughes et al., 2011). Este efecto se comprobó en ratones de 12 semanas, a los cuales se les administró agua sin arsénico (grupo 1) y agua con arsénico (grupo 2) y 5FU (ambos grupos). El 5FU es un agente que daña el ADN y activa p53. En el grupo 1, se observó una apoptosis marcada, mientras que en el grupo 2, la apoptosis disminuyó, por efecto del arsénico (Huang et al., 2008).

El iAs disminuye la acción del NER, porque disminuye la expresión del gen ERCC1, el cual forma parte de los tres genes de este sistema (ERCC1, XPB Y XPF). Esto fue observado en poblaciones expuestas a arsénico en el agua, con una concentración baja de iAs de 0.006 mg/L, al norte de México. Por lo que el arsénico, actúa como un cocarcinogénico, exacerbando la genotoxicidad y mutagenicidad de otros compuestos, por que las células no son capaces de reparar los daños en el ADN (Andrew et al., 2006).

2.4 Tumores de piel más comunes en perros

Existe una amplia gama de neoplasias que afectan a la piel, sin embargo entre las más comunes, se encuentra el mastocitoma, el lipoma, el adenoma de células hepatoides, el carcinoma de células escamosas (CCE), el histiocitoma y el hemangioma (Cuadro 3).

Mastocitoma

El mastocitoma es el tumor que se presenta con mayor frecuencia en piel, varía del 10% (Raskin et al., 2010) al 21% (Meuten, 2017). En varios estudios esta reportada como la neoplasia cutánea de mayor frecuencia (Cuadro.3). Esta

neoplasia no tiene predisposición por edad o sexo, la edad promedio de presentación es a los 9 años, sin embargo se puede presentar desde cachorros hasta en perros mayores de 9 años (Meuten, 2017).

Las razas predisponentes a desarrollar mastocitomas son Bóxer, Labrador, Golden Retriever, Shar-pei, Bulldog, Boston Terrier, Pit Bull Terrier, Fox Terrier, Weimaraner, Cocker, Dachshund y Pug (Meuten, 2017). Esto se confirma en diversos estudios entre ellos el de White et al., 2011, donde encuentra mayor frecuencia en el grupo filogenético de Terrier y Mastines, estos grupos fueron identificados por Parker et al., 2017. Mientras Chikweto et al., 2011, encuentra mayor presentación de mastocitoma en Boston Terrier.

Graf et al., 2018, reporta a la raza bóxer como la más afectada con mastocitomas, esto a pesar de que esta raza no es muy popular en el país de estudio, Suiza, esto de acuerdo al registro obligatorio de mascotas (ANIS-Swiss Animal Registry).

En mastocitos el gen c-kit codifica para una proteína, la cual es un receptor de membrana, llamada Kit, con actividad tirosina-cinasa. El ligando de Kit, es el factor de células madre. La unión del receptor-ligando desencadena una vía de señalización, para la proliferación y diferenciación de los mastocitos. Las mutaciones en c-kit, inducen a una proliferación, y son detectas en aproximadamente un 20 a 30% de los mastocitomas cutáneos (Meuten, 2017).

White et al., 2011 encuentra que las razas pequeñas (shitzu, maltés, Chihuahua, Yorkshire terrier, Daschound) excepto el Pug, tienen menos probabilidad de desarrollar un mastocitoma, comparado con las razas más grandes y esto lo explica por la cantidad e IGF-1, el cual tiene actividad tirocina-cinasa. El IGF-1 está en niveles más bajos en razas pequeñas, esto tiene un efecto protector contra el desarrollo de mastocitoma.

Carcinoma de Células Escamosas (CCE)

El CCE representa el 2% de neoplasias cutáneas en el perro (Raskin et al., 2010), sin embargo, Torrez et al., 2017 y Bravo et al., 2010 reportan un 26% cada uno, Medina et al., 2017 un 10% y el de menor proporción lo reporta Aparicio et al., 2008 con un 6%. Esta neoplasia es de crecimiento lento, localmente invasiva y es muy raro que haga metástasis a ganglios regionales. La edad de presentación varía de los 6 a los 13 años. Entre las razas más afectadas está el Schnauzer Gigante y el Bull Mastiff, sin predilección por sexo (Meuten et al. 2017).

Los factores involucrados para el desarrollo de esta neoplasia son los rayos ultravioleta (RUV), poco pelo en la zona, falta de pigmentación y en algunos casos está involucrado el papilomavirus. Las zonas de presentación son el abdomen ventral, cabeza, miembros torácicos y pelvianos (Raskin et al., 2010).

Histiocitoma

El histiocitoma es una neoplasia benigna, de crecimiento rápido. Representa entre el 12 y 14% de las neoplasias cutáneas (Meuten 2017), esto es confirmado por Bronden et al., 2010 y Aparicio et al., 2008. Sin embargo Fajardo et al., 2013 y Moreno et al., 2012 reportan proporciones del 10 y 8%, respectivamente.

Se presenta principalmente en perros menores de 4 años. Las razas puras están predispuestas, entre ellas los Terrier Escoces, Bull Terriers, Bóxers, Cocker y pastor de Shetland (Meuten, 2017).

Esta neoplasia también se le conoce como “tumor botón”, porque se presenta como una masa solitaria, bien delimitada, con forma de cúpula, rojiza, y puede estar alopecica y/o ulcerada. Los estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales del histiocitoma cutáneo canino indican que este tumor, está compuesto de células dendríticas epidérmicas y es una forma localizada de

histiocitosis autolimitante de células de Langerhans. Se debe a una alteración en la inmunidad del huésped (Meuten, 2017).

Algunos histiocitomas tienen regresión espontánea, o se puede realizar escisión completa, la cual es curativa. Los tumores ocasionales recurrirán, pero no está claro si se trata de recurrencias verdaderas o tumores de novo (Meuten, 2017).

Lipoma

El lipoma es una neoplasia muy común de comportamiento biológico benigno. Las hembras con OVH tienen predisposición a esta neoplasia (Meuten 2017). Esto confirmado por las observaciones de O'Neil et al., 2018, el cual encontró que tanto hembras como machos castrados, tienen mayor probabilidad de desarrollar esta neoplasia. Graf et al., 2018, encuentra mayor presentación de lipomas en hembras, entre estas hay mayor proporción en hembras castradas comparadas con hembras enteras.

O'Neil et al., 2018, también observó que el sobrepeso y una edad de 9 a 12 años, predisponen el desarrollo de lipomas y encontraron que las razas más afectadas fueron el Weimaraner, Doberman Pinscher, Springer Spaniel y Labrador Retriever.

Adenoma de la glándula hepatoide

Las glándulas hepatoideas son glándulas sebáceas modificadas cuya secreción tiene una función de feromona (Mejía, 2006). Los adenomas de glándulas hepatoideas son las neoplasias más comunes de la zona perianal, Withrow et al., 2020, menciona que abarcan del 58 al 96% en esta zona, sin embargo Vicente et al., 2015 encontró un 46.2%. También se pueden presentar en otras zonas del cuerpo, como la cola, el prepucio o escroto. Las razas con mayor riesgo de acuerdo a Meuten, 2017, son Husky siberiano, Samoyedo y Pointer

Alemán. Withrow et al., 2020 también considera el Cocker Spaniel, Beagles y Bulldogs.

Es una neoplasia benigna de crecimiento lento, se presenta principalmente en machos enteros de 8 a 13 años, debido a que se desarrolla bajo la influencia de andrógenos (Vicente et al., 2015), esto también lo observó Kaldrymidou et al., 2002, donde fue una de las neoplasias cutáneas de mayor presentación en su estudio (10%), lo cual lo amerita a que ningún macho fue castrado. Esto se justifica por lo observado por Pisani et al., 2006, quien encontró, que la expresión de receptores de andrógenos en adenomas de glándulas hepatoides, están ligeramente aumentados en comparación con el tejido sano. Además Withrow et al., 2020, menciona que los estrógenos suprimen el desarrollo de este tipo de neoplasia, por lo que esta solo se presenta en hembras con OVH, porque tienen bajos niveles de estrógenos incapaces de proporcionar protección.

Además de los andrógenos, en un estudio la hormona del crecimiento se identificó en el 96% de estas neoplasias (Petterino et al., 2004).

Para esta neoplasia, parte del tratamiento, es la orquiectomía, esta cirugía se puede realizar para disminuir el tamaño, antes de la resección total de la neoplasia. Si no se realiza la orquiectomía, es muy común que haya reincidencia (Pisani et al., 2006, Meuten 2017, Withrow et al., 2020).

Hemangioma

Los hemangiomas son neoplasias benignas del endotelio vascular, se pueden presentar en cualquier parte del cuerpo, incluyendo la piel. Los perros de piel clara y pelo corto, son más susceptibles, debido a que su presentación se asocia a una exposición prolongada a RUV (Meuten 2017). La zona más afectada es el abdomen ventral, debido a la escases de pelo (Dobson, 2012).

Chikweto et al., 2011, encuentra mayor frecuencia de hemangioma en Bóxer y Labrador y la alta frecuencia de esta neoplasia la asocia a la radiación

ultravioleta del lugar de estudio, Granada. Schulteins, 2004 no encontró asociación con el sexo, los desarrollan a una edad promedio de 10 años, y las razas que encontraron más afectadas fueron los Whippets y Galgos. Lo más característico del hemangioma es el aumento de VEGF, el cual está relacionado con el tamaño del tumor. En perros con hemangioma se puede detectar más fácil VEGF en plasma en comparación con perros sanos (Clifford, et al., 2001).

Dirección General de Bibliotecas UCA

Cuadro 3. Relación de estudios epidemiológicos.

Autor y año del estudio	Lugar	Numero de caso	Razas más afectadas (%)	Sexo (%)	Edad (Años)	Tumores más frecuentes (%)
Torres et al., 2017	Cuba	309	42 Mestizo 10 Teckel 6 Xoloitzcuintle	52 Hembras 48 Machos	6 a 9	26 CCE 22 Mastocitoma 4 CCB
Mayorga et al., 2016	Colombia	458	11 Mestizo 11 Labrador 11 Golden Retriever	41 Hembras 59 Machos	Mayor a 8	16 Mastocitoma 11 Histiocitoma
Medina et al., 2017	Perú	737	24 Mestizo 15 Bóxer 7 Labrador	38 Hembras 62 Machos	5 a 9	10 CCE 9 Mastocitoma 6 CCB
Ortiz et al., 2015	México	26	Sin dato	42 Hembras 58 Machos	Mayor a 7	15 Mastocitoma 11 CCE
Moreno et al., 2012	Ecuador	15	80 Raza pura 20 Mestizo	62 Hembras 37 Machos	Mayor a 9	40 Mastocitoma 13 Histiocitoma 13 CCE 7 Lipoma
Cevallos et al., 2013	Ecuador	27	Mestizo Labrador Golden Retriever	44 Hembras 56 Machos	5 a 10	14 Fibroma 11 Adenocarcinoma sebáceo 7 Mastocitoma 7 CCB
Aparicio et al., 2008	Colombia	162	19 Bóxer 13 Labrador 10 Caniche	42 Hembras 58 Machos	6.5	22 Mastocitoma 12 Histiocitoma 6 Lipoma 6 CCE
Kok et al., 2019	Japón	1435	14 Mestizo 10 Dachshund miniatura 8 Labrador Retriever	48 Hembras 52 Machos	Mayor a 10	17 Mastocitoma 10 Lipoma 5 CCE
Kaldrymidou et al., 2002	Grecia	164	23 Mestizos 18 Pastor Alemán 15 Poodle miniatura 8 Sabueso griego	53 Hembras 47 Machos		14 Mastocitoma 10 Adenoma de Glándulas Hepatoides 6 Lipoma 6 Histiocitoma
Chikweto et al., 2011	Granada	162	Mestizos Razas puras		Mayores a 7	19 Hemangiosarcoma 9 Histiocitoma 8 Melanocitoma 7 Mastocitoma
Mukaratirwa et al., 2005	Zimbawe	540	22 Mestizos 20 Terrier 6 Labrador 8 Pastor Alemán		Mayores a 7	20 Mastocitoma 15 CCE 7 Adenoma de glándulas hepatoides 5 Melanoma benigno 4 Lipoma
Bronden et al., 2010	Dinamarca	786		48 Hembras 52 Machos		24 Lipoma 15 Mastocitoma 13 Histiocitoma

III. JUSTIFICACIÓN

Los estudios epidemiológicos son importantes para conocer el tipo de enfermedades que afectan a una población en particular, así como sus variaciones en el tiempo, por lo que se deben de realizar de manera periódica en la misma área geográfica. Sin embargo este tipo de investigación en Oncología Veterinaria en México es escasa. Por lo que este estudio epidemiológico está dirigido a proporcionar más información, sobre la presentación de neoplasias cutáneas en perros en el municipio de Querétaro. La información epidemiológica obtenida servirá como una referencia útil para los veterinarios regionales para establecer un diagnóstico preliminar de los tumores cutáneos caninos, más comunes.

IV. HIPÓTESIS

La neoplasia que se presentara con mayor frecuencia será el mastocitoma.

V. OBJETIVOS

General

Realizar un estudio epidemiológico de las neoplasias cutáneas en perros, en el municipio de Querétaro.

Específicos

1. Conocer la frecuencia de presentación de las diferentes neoplasias de acuerdo al sexo, edad, raza y comportamiento biológico de las diferentes neoplasias.
2. Determinar si hay una relación estadística entre sexo, edad, raza y comportamiento biológico.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Obtención de la información

Es un estudio retrospectivo que abarca de Octubre del 2017 a diciembre del 2018. Se utilizó la bitácora de un laboratorio particular. Se realizó una base de datos en una hoja de cálculo (Excel 2010), para tener un registro y control de los expedientes, una vez realizada se identificaron, los pacientes con neoplasias cutáneas.

6.2 Determinación de frecuencia y asociaciones por grupo de razas.

Para el análisis por razas se clasificaron de acuerdo al grupo del American Kennel Club, (Cuadro 4) comparación utilizada por de la Cruz et al., 2017.

6.4 Análisis de datos

Se incluyeron los casos diagnosticados como neoplasia en piel, por citología o histopatología. Se consideraron las variable edad, sexo, raza, tipo de neoplasia y comportamiento biológico. Cuando no se tenía un dato se incluyó en la categoría sin dato. Para obtener la frecuencia y proporciones los datos se ordenaron en Excel 2010. Las relaciones entre tipo de neoplasia y variables se analizaron por el estadístico χ^2 , en el programa SPSS Statistics 25, con una $p \leq 0.05$.

Cuadro 4. Clasificación de razas de acuerdo al AKC.

Grupo	Características	Razas que incluye
Deportivos	Localizan y recuperan las presas. Algunos tienen una capa aislante al agua.	Spaniel, Setter, Retriever y pointer Cocker Spaniel Golden y Labrador Retriever
Sabuesos	Gran olfato o visión.	Lebreles, Galgos, Sabuesos y Beagle Basset Hound Dachshound
De trabajo	Son guardianes y protectores, de arrastre y rescate.	Bóxer Dóberman Gran Danés Husky Siberiano Schnauzer
Terrier	Son resistentes y tienen mucha energía.	Tipo Bull y Terrier Bull Terrier Bull Terrier Staffordshire
De compañía	Son sociables, y se adaptan al entorno familiar.	Pug Chihuahua Pinscher miniaura Poodle Toy Maltese Yorkshire Terrier
No deportivos	Es un grupo muy heterogéneo, que sus antepasados tenían una función y la han perdido.	Bulldog Chow Chow Dálmata Xoloitzcuintle
Perros de pastoreo	Poseen una habilidad para controlar los movimientos de otros animales	Border Collie Pastor Alemán Pastor belga
Miscelánea	Son perros con raza no reconocida por la AKC	Dogo argentino Pastor Holandés

VII. RESULTADOS

Frecuencias de neoplasias en piel

En este estudio se obtuvo un total de 433 casos de neoplasias de octubre del 2017 a diciembre de 2018, de las cuales 263 casos (60.7%) se presentaron en piel, 73 (17%) en glándula mamaria, 39 (9%) en vísceras, 37 (8.5%) en mucosas y 20 (4.6%) en linfonodos (Fig. 6).

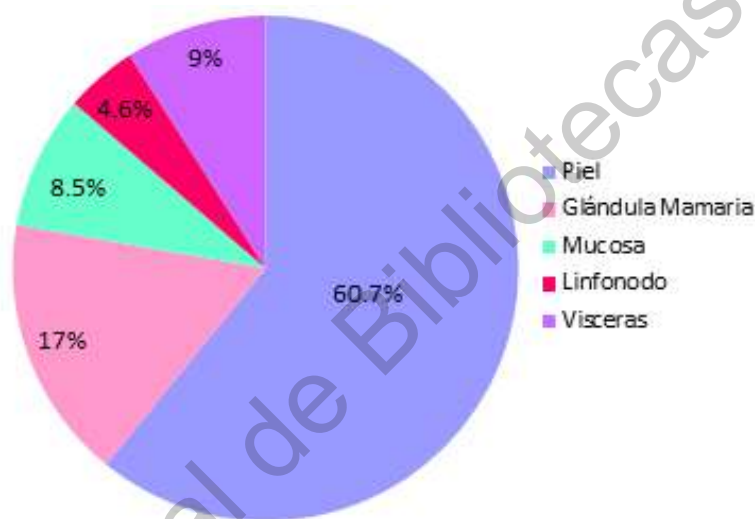


Figura 6. Neoplasias presentes en piel, glándula mamaria, mucosas, linfonodos y vísceras.

En el cuadro 5 se enlistan el número y porcentaje de casos de todas las neoplasias encontradas en este estudio. Las más frecuentes fueron el mastocitoma, lipoma, adenoma de glándulas hepatoides, carcinoma de células escamosas (CCE), histiocitoma y hemangioma.

Frecuencia y asociación de neoplasias de acuerdo al sexo

Los machos presentan mayor cantidad de neoplasias (145 casos, 55%), respecto a las hembras, sin embargo estadísticamente no hay diferencia. El mastocitoma es la neoplasia con mayor frecuencia tanto en hembras como en

machos (Cuadro 5). Estadísticamente se encontró asociación del lipoma en hembras y el adenoma de glándulas hepatoides en machos.

Cuadro 5. Frecuencia de neoplasias por sexo

Neoplasias	Casos		Hembras		Machos	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%
Mastocitoma	53	20	23	9	30	11
Lipoma	31	12	21	8	10	4
Adenoma de glándulas hepatoides	19	7	3	1	16	6
Carcinoma de Células Escamosas	19	7	9	3	10	4
Histiocitoma	16	6	10	4	6	2
Hemangioma	16	6	6	2	10	4
Melanocitoma	13	5	7	3	6	2
Tricoepitelioma	11	4	8	3	3	1
Tricoblastoma	11	4	4	2	7	3
Adenoma de glándulas sebáceas	10	4	4	2	6	2
Sin determinar	8	3	3	1	5	2
Acantoma infundibular queratinizante	7	3	3	1	4	2
Fibrosarcoma	6	2	2	1	4	2
Hemangiosarcoma	6	2	1	0.4	5	2
Adenoma de glándulas de meibonio	5	2	2	1	3	1
Papiloma	5	2	0	0.0	5	2
Histosarcoma	4	2	1	0.4	3	1
Adenoma de glándulas sudoríparas	4	2	2	1	2	1
Carcinoma de glándulas hepatoides	4	2	1	0.4	3	1
Linfoma cutáneo	3	1	3	1	0	0.0
Melanoma	3	1	1	0.4	2	1
Tumor venéreo transmisible	2	1	1	0.4	1	0.4
Liposarcoma	2	1	1	0.4	1	0.4
Plasmocitoma	1	0	0	0.0	1	0.4
Fibroma	1	0	1	0.4	0	0.0
Carcinoma de glándula salival	1	0	1	0.4	0	0.0
Pilomatricoma	1	0	0	0	1	0.4
Carcinoma de glándulas sebáceas	1	0	0	0	1	0.4
Total	263	100	118	45	145	55

Frecuencia y asociación de neoplasias de acuerdo a la edad

Los 263 casos se agruparon por edad. Los grupos de edad que presentaron mayor frecuencia de neoplasias fueron de 4 a 7 años, 79 casos (30%) y de 8 a 11 años, 82 casos (31%) (Fig.7).

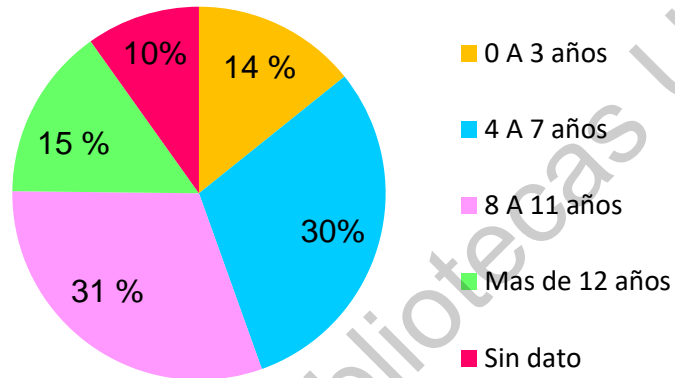


Figura 7. Presentación de neoplasias en piel de acuerdo al grupo de edad.

Las neoplasias que más se presentan de acuerdo al grupo de edad son el histiocitoma en perros menores de 3 años, el mastocitoma de 4 a 7 años, el lipoma de 8 a 11 años y el adenoma de glándulas hepatoideas en perros de más de 12 años (Cuadro 6).

Cuadro 6. Frecuencia de neoplasias de acuerdo al grupo de edad

Edad (años)	Mastocitoma		Lipoma		Adenoma de glándulas hepatoideas		CCE		Histiocitoma		Hemangioma		Otros	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
3 o menos	7	3	1	0.4	1	0.4	3	1	11	4	0	0.0	14	5
4 a 7	24	9	11	4	4	2	6	2	3	1	7	3	24	8
8 a 11	15	6	15	6	4	2	5	2	1	0.4	3	1	39	14
12 o más	5	2	4	2	9	3	1	0.4	0	0	3	1	18	7
Sin dato	2	1	0	0.0	1	0.4	4	2	1	0.4	3	1	14	5
Total	53		31		19		19		16		16		109	

Se realizó la asociación entre el grupo de edad y tipo de neoplasia presentada. Encontrando el histiocitoma, mastocitoma y lipoma asociados a un grupo de edad (Cuadro 7).

Cuadro 7. Asociación del grupo de edad y tipo de neoplasia

Grupo de Edad (años)	Neoplasia
0-3	Histiocitoma
4-7	Mastocitoma
8-11	Lipoma

Frecuencia y asociación de neoplasias de acuerdo a la raza y al grupo de la AKC

- **Frecuencia y asociación de neoplasias por raza**

Los criollos fueron los más afectados (35 casos, 13%) la neoplasia que más presentaron fue el mastocitoma, en la misma proporción que la raza Bóxer. En cuanto a la raza más afectada fue la de Bull Terrier Stanford (22 casos, 8%), presentando igual proporción de mastocitomas y CCE (6 casos, 2%) (Cuadro 8).

Cuadro 8. Frecuencia de neoplasias por razas más afectadas

Raza	Mastocitoma		Lipoma		Adenoma de glándulas hepatoideas		CCE		Histiocitoma		Hemangioma		Otros	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
Criollo	8	3	3	1.1	6	2	1	0.4	3	1	2	1	12	5
Bull terrier	6	2	1	0.4	0	0	6	2	2	1	1	0.4	6	2
Schnauzer	2	0.8	5	1.9	0	0	0	0	0	0	1	0.4	15	6
Poodle-Maltes	3	1	2	0.8	3	1	0	0	1	0.4	0	0	12	5
Labrador	3	1	4	1.5	0	0	0	0	1	0.4	1	0.4	8	3
Bóxer	8	3	1	0.4	1	0.4	3	1	1	0.4	0	0	2	1
Golden	1	0.4	1	0.4	1	0.4	0	0	0	0	0	0	10	4
Otros	22	9	14	5	8	3	9	3	8	3	11	4	44	16
Total	53		31		19		19		16		16		109	

Se realizó la relación estadística entre la raza y el tipo de neoplasia, obteniendo asociaciones significativas (Cuadro 9).

Cuadro 9. Asociación entre raza y tipo de neoplasia

Raza	Neoplasia
Bóxer, Pug y Bull Mastif	Mastocitoma
Bull Terrier Stanford y Bull Terrier	CCE
Beagle y Schnauzer	Hemangioma
Basset Hound y Beagle	Tricoepitelioma
Cocker	Adenoma de glándulas sebáceas

- **Frecuencia y asociación de neoplasias por grupo de la AKC**

En el cuadro 10, se observa la frecuencia de las neoplasias en piel por grupo de la AKC. Así encontramos que los mastocitomas se presentan con mayor frecuencia en el grupo de trabajo (14 casos, 5.1%) y en el de compañía (11 casos, 4%), mientras que el lipoma se presenta con mayor proporción en deportistas (7 casos, 2.6%), el adenoma de glándulas hepatoideas en criollos (6 casos, 2.2%) y el carcinoma de células escamosas en Terrier (8 casos, 2.9%), mientras que el histiocitoma y el hemangioma, no presentan una frecuencia elevada para ningún grupo.

Se realizó la relación entre el grupo de la AKC y el tipo de neoplasia, sin encontrar una asociación estadística. Es decir en este estudio cualquier grupo de la AKC tiene la misma probabilidad de presentar cualquier tipo de neoplasia.

Cuadro 10. Clasificación de razas de acuerdo a la AKC y su relación con el tipo de neoplasias desarrolladas.

Grupo de razas	Mastocitoma		Lipoma		Adenoma de glándulas hepatoides		CCE		Histiocitoma		Hemangioma		Otros	
	fr	%	fr	%	fr	%	fr	%	fr	%	fr	%	fr	%
Deportistas	4	1.5	7	2.6	3	1.1	0	0.0	1	0.4	1	0.4	22	8.4
Cazadores	4	1.5	2	0.7	0	0.0	2	0.7	2	0.7	4	1.5	6	2.3
Trabajo	14	5.1	6	2.2	3	1.5	4	1.5	2	0.7	3	1.1	27	10.3
Terrier	7	2.6	4	1.5	0	0.0	8	2.9	3	1.1	1	0.4	13	4.9
De compañía	11	4.0	5	1.8	5	1.8	2	0.7	4	1.5	3	1.1	18	6.8
No Deportistas	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.4	1	0.4	0	0.0
De pastoreo	0	0.0	3	1.1	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0	3	1.1
Varios	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Criollos	9	3.3	3	1.1	6	2.2	2	0.7	3	1.1	2	0.7	12	4.6
Sin dato	3	0.0	1	0.4	2	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.4	8	3.0
Total	53	18.2	31	11.3	19	7.3	19	6.9	16	5.8	16	5.8	109	41.4

Frecuencia y asociación de neoplasias de acuerdo al comportamiento biológico

- **Frecuencia y asociación del comportamiento biológico por sexo**

Las hembras y machos tienen mayor frecuencia de neoplasias benignas (Cuadro 11). Sin embargo estadísticamente no hay asociación entre el comportamiento biológico y el sexo, es decir, hay la misma probabilidad que una neoplasia benigna o maligna se presente en una hembra o un macho.

Cuadro 11. Frecuencia del comportamiento biológico y el sexo

Sexo	Benigna		Maligna		Total	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%
Hembra	72	28	46	17	118	45
Macho	83	32	62	23	145	55
Total	155	60	108	40	263	100

- **Frecuencia y asociación del comportamiento biológico por edad**

En los datos analizados (263 casos) encontramos mayor proporción de neoplasias benignas en un rango de 8 a 11 años (49 casos, 19%) y de neoplasias malignas de 4 a 7 años (40 casos, 15%) (Cuadro 12). Esto debido a que a los 6 años se tiene la mayor frecuencia de mastocitomas.

Estadísticamente no encontramos una asociación, entre los grupos de edad y el comportamiento biológico, por lo que, tanto perros jóvenes, adultos y seniles, tienen la misma probabilidad de presentar una neoplasia benigna o maligna.

Cuadro 12. Frecuencia del comportamiento biológico y la edad

Edad (años)	Benigna		Maligna		Total	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%
3 o menos	23	9	14	5	37	14
4 a 7	39	15	40	15	79	30
8 a 11	49	19	33	13	82	31
más de 12	29	11	11	4	40	15
Sin dato	15	6	10	4	25	10
Total	155	60	108	40	263	100

- **Asociación del comportamiento biológico y la raza**

Las neoplasias malignas están asociadas con los Bull Terrier Stanford, los Bull Terrier y los Bóxer. Las neoplasias benignas están asociadas con los Cocker Spaniel (Cuadro. 13). Esto es compatible con los resultados del cuadro 9.

Cuadro 13. Asociación entre el comportamiento biológico y la raza

Comportamiento biológico	Raza
Malignas	Bull Terrier Stanford, los Bull Terrier y los Bóxer
Benignas	Cocker Spaniel

Cuadro 14. Resumen de resultados

Frecuencias de neoplasias	
Neoplasia más frecuente	Mastocitoma
Sexo más afectado	Macho
Edad de mayor presentación	4 a 7 años y de 8 a 11 años
Comportamiento biológico	Benigno
Raza más afectada	Criollo/Bull Mastiff Standford
Asociaciones con el tipo de neoplasia	
Sexo	Hembra - Lipoma Macho - Adenoma de Glándulas Hepatoides.
Edad	0-3 años Histiocitoma 4-7 años Mastocitoma 8-11 años Lipoma
Comportamiento biológico	Malignas - Bull Terrier Standford, los Bull Terrier y los Bóxer Benignas - Cocker Spaniel
Raza	Bóxer, Pug, Bull Mastiff - Mastocitoma Beagle, Schnauzer - Hemangioma Basset Hound y Beagle- Tricoepitelioma Cocker-Adenoma de Glándulas Sebáceas

VIII. DISCUSIÓN

Hay reportes epidemiológicos como el de Vinueza et al. 2017, y de la Cruz et al., 2017, donde las neoplasias presentes en glándula mamaria ocupan el primer lugar, seguidas de las neoplasias presentes en piel, sin embargo en este estudio la piel fue el órgano más afectado, al igual que en el estudio realizado por Viana et al., 2019.

Las neoplasias con mayor frecuencia de presentación, en este estudio fueron, los mastocitomas, los lipomas, el adenoma de glándulas hepatoides, el CCE, el histiocitoma y el hemangioma, las cuales coinciden con diversos reportes, en que son las neoplasias cutáneas más frecuentes (Cuadro 3).

El mastocitoma (53 casos, 20%) fue la neoplasia de mayor frecuencia en este estudio, lo cual coincide con la mayoría de los autores citados, en el cuadro 3 (Kaldrymidou et al., 2002, Mukaratirwa et al., 2005, Aparicio et al., 2008, Moreno et al., 2012, Ortiz et al., 2015, Mayorga et al., 2016, Kok et al., 2019) donde se puede apreciar que es la neoplasia de mayor frecuencia, o está dentro de las más frecuentes.

Los resultados obtenidos de histiocitoma, como una de las neoplasias más comunes en este estudio, coinciden con otros reportes (Cuadro 3) (Kaldrymidou et al., 2002, Aparicio et al., 2008, Bronden et al., 2010, Chikweto et al., 2011, Moreno et al., 2012, Mayorga et al., 2016). Esta neoplasia está relacionada con la edad (Raskin et al., 2012, Dobson et al., 2012, Meuten et al., 2017, Graf et al., 2018), en este estudio encontramos una asociación significativa ($p=0.05$) entre el histiocitoma y el grupo de edad de 0-3 años.

Frecuencia y asociación de neoplasias de acuerdo al sexo

La cantidad de hormonas presentes también influyen en el desarrollo de ciertas neoplasias, entre ellas el adenoma de glándulas hepatoides. Esta neoplasia se presenta con mayor frecuencia en machos no castrados, debido a

que esta patología es dependiente de andrógenos (Kaldrimodou et al., 2002, Vicente et al., 2015, Meuten 2017).

El lipoma se presenta en hembras y machos castrados, debido al sobrepeso que desarrollan después de la cirugía ovariosterectomía (OVH) y orquiectomía, respectivamente (Graf et al., 2018, Kok et al., 2019).

Graf et al., 2018, reporta alta frecuencia de lipoma y muy baja frecuencia de adenoma de glándulas hepatoideas, lo cual lo asocian a una alta tasa de OVH y orquiectomía. A diferencia de Kaldrimodou et al., 2002, quienes encontraron mayor frecuencia de adenoma de glándulas hepatoideas y menor de lipoma, este efecto lo asociaron a la falta de cirugías para control reproductivo, puesto que todos los machos de su estudio estaban enteros.

Nosotros obtuvimos una asociación significativa de lipoma a hembras y de adenoma de glándulas hepatoideas a machos, lo cual sugiere que se realiza mayor cantidad de cirugías para control de natalidad en hembras que en machos.

Es decir las hembras se someten a OVH en mayor proporción que los machos a orquiectomía. Esto puede estar asociado a la cultura local hacia el macho, el cual los propietarios prefieren no castrarlo. Estos datos no se pudieron comprobar en nuestro estudio debido a la falta de información respecto a la condición reproductiva.

En este estudio la neoplasia de mayor presentación fue el mastocitoma. De acuerdo a las observaciones de White et al., 2011 y Torres de la Riva et al., 2013, las hembras enteras no presentan mastocitomas, solo hembras con OVH no importando la edad a la que fueron sometidas a cirugía. Concluyeron que los estrógenos funcionan como protectores ante las neoplasias. Sin embargo es controversial la expresión de receptores de estrógenos en mastocitomas, por un lado Elling et al., 1982, describe que los mastocitomas tienen receptores específicos para estrógenos, pero Larsen et al., 1989, reporta que no hay. Sin

embargo si tomamos en cuenta los estudios epidemiológicos, observamos que hay una relación entre el estado reproductivo y la presencia de tumores.

Estadísticamente no encontramos una asociación entre el comportamiento biológico y el sexo, es decir, hay la misma probabilidad que una neoplasia benigna o maligna se presente en una hembra o un macho, estos resultados coinciden con Kaldrymidou et al., 2002 y Kok et al., 2019.

Frecuencia y asociación de neoplasias de acuerdo a la edad

Los grupos de edad más afectados por neoplasias cutáneas fueron de 4 a 7 y de 8 a 11 años, este rango tan amplio, solo coincide con González et al., 2015, quienes tienen un rango de presentación de 5 a 10 años. Los otros estudios consultados (Cuadro 3), se inclinan por una edad de presentación de más de 7 años, y nuestra población más afectada es de 6 años (11%). A esta edad se encuentra la mayor frecuencia de perros de raza Bóxer con diagnóstico de mastocitoma y Bull Terrier con CCE. La presentación del CCE en animales de menor edad, puede estar influenciada por la radiación ultravioleta de la zona.

Sin embargo no encontramos una asociación, entre los grupos de edad y el comportamiento biológico, por lo que, tanto perros jóvenes, adultos y seniles, tienen la misma probabilidad de presentar una neoplasia benigna o maligna.

Frecuencia y asociación de neoplasias de acuerdo a la raza y al grupo de la AKC

En cuanto a razas el Bóxer y las razas filogenéticamente cercanas se consideran susceptibles al desarrollo del mastocitoma (White et al., 2011, Dobson et al., 2012), esto coincide con nuestro estudio donde encontramos una asociación significativa entre esta neoplasia y la raza Bóxer, Pug y Bull Mastif. En ocasiones esta asociación (neoplasia-raza) se atribuye a una mayor presencia de raza Bóxer en la zona de estudio. Sin embargo en Suiza, esta raza no es muy común, esto de acuerdo al registro obligatorio de mascotas (ANIS-Swiss Animal Registry), donde aún con su poca popularidad presentó la mayor frecuencia de mastocitomas (Graf

et al., 2018). Esta frecuencia tan alta de mastocitoma, en varios estudios alrededor del mundo, se puede explicar por una alteración genética (gen c-kit) descrita en Bóxer y variantes de Bull Terrier (Dobson 2012, Meuten 2017).

Graf et al., 2018 también reporta al Retriever de Nueva Escocia como una raza susceptible al desarrollo de mastocitoma. Esta observación es sustentada por Biasoli et al., 2019, los cuales analizaron las alteraciones en los mastocitomas presentes solo en Labrador y Golden Retrievers, lograron identificar una disminución en una molécula de adhesión (DSCAM), cuando se presenta esta disminución se desarrollan los mastocitomas. En el presente estudio se encontró que los labradores presentaron mayor cantidad de mastocitomas (3 casos, 1%) respecto a los otros tumores.

Índice de radiación ultravioleta

Los diferentes estudios sobre neoplasias cutáneas de perros difieren de acuerdo a las regiones geográficas, por ejemplo en Cuba, Perú y Zimbawe la neoplasia más encontrada es el CCE (González et al., 2017, Medina et al., 2017, Mukaratirwa et al., 2005), en Granada es el hemangiosarcoma (Chikweto et al., 2011) ambas neoplasias son influenciadas por la radiación ultravioleta, en estos países la radiación ultravioleta (RUV) varía de 6 a 15, durante todo el año, siendo un factor de riesgo para la presencia de neoplasias cutáneas. A diferencia de Dinamarca (Bronden et al., 2010) y Japón (Kok et al. 2019) donde la neoplasia más frecuente fue el lipoma, en estos países la RUV varía de 0 a 10, por lo que la RUV no se considera como un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias cutáneas.

La RUV se considera un carcinógeno directo en el desarrollo de CCE, CCB, hemangioma y melanoma (Clifford et al., 2001, Koenig et al., 2002, Martínez et al., 2010, Dobson, 2012).

En este estudio encontramos CCE, con mayor frecuencia en Bull Terrier Stanford y Bóxer, mientras que el hemangioma se presentó en la raza Beagle. Las

razas antes mencionadas son de pelaje corto y claro, factores predisponentes para las neoplasias influenciadas por RUV. La presentación de CCE y de hemangioma, puede deberse a la cantidad de RUV en el municipio de Querétaro. De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio, de las 12:00pm a las 4:00pm, la intensidad de la luz ultravioleta, varia en un rango de 12 a 15 UV, durante todo el año, excepto en Enero.

La OMS considera como extremadamente alto un valor mayor a 11, por lo tanto, las personas en esta zona geográfica durante las horas mencionadas, estamos expuestas a una cantidad de RUV muy alta, por lo que debemos protegernos con lentes, protector solar, y ropa que cubra toda la superficie corporal. Sin embargo en el caso de los perros, no se tienen este tipo de consideraciones, y la mayoría pasa la gran parte del tiempo en el exterior. Lamentablemente, el tiempo en horas que los perros pasan en el exterior sale del alcance de este estudio.

Niveles de arsénico

Para complementar el estudio epidemiológico, se realizaron mediciones de arsénico en el agua potable, en diferentes puntos de la ciudad, así como de agua embotellada. Debido a que los perros consumen agua potable o embotellada. Para conocer si los niveles de arsénico en Querétaro se pueden considerar cocarcinogénicos.

En Querétaro en general la concentración de arsénico en el agua potable es baja (0.003 mg/L iAS), al igual que en las aguas embotelladas (<0.002 mg/L iAS), por lo que no se considera de riesgo cutáneo. Solo en una muestra de agua potable, se obtuvo una concentración de 0.012 mg/L iAS, que de acuerdo a Andrew *et al.*, 2006, a una concentración de 0.006 mg/L iAS, se observa una disminución del sistema de reparación por escisión de nucleótidos (NER), lo que disminuye la reparación de los dímeros de timina ocasionados por la radiación ultravioleta, específicamente los UVB, haciendo que estos errores no se reparen,

afectando a genes tan importantes como p53, que al estar mutado no detecta los daños en el ADN y la célula continua su ciclo celular con errores, por lo que el arsénico se comporta como un cocarcinogénico.

Para conocer si hay más zonas con cantidades por arriba de los 0.006mg/L es necesario realizar un muestreo más amplio, esto rebasa los alcances de este estudio.

Sin embargo, en las zonas donde se rebasa los límites establecidos, la OMS sugiere utilizar filtros comerciales para eliminar el arsénico del agua, sobre todo cuando el agua potable se utiliza para la preparación de alimentos o como agua de bebida.

Dirección General de Bibliotecas UAO

IX. CONCLUSIÓN

1. El mastocitoma es la neoplasia más frecuente.
2. En cuanto al sexo los machos tienen relación con el adenoma de glándulas hepatoides y las hembras con el lipoma.
3. Respecto a la edad el histiocitoma está asociado al grupo de edad de 0 a 3 años, el mastocitoma de 4 a 7 años y el lipoma al grupo de edad de 8 a 11 años.
4. El comportamiento biológico está influenciado por la raza.
5. Las razas están predispuestas a ciertos tipos de neoplasias.

REFERENCIAS

- Acevedo Arcique, J. M. (2017). Diplomado presencial en dermatología de perros y gatos. *Módulo I: Anatomía, fisiología e inmunología de la piel*. México.
- Andrew, A. S., Burgess, J., Meza, M., Demidenko, E. (2006). Arsenic Exposure Is Associated with Decreased DNA Repair in Vitro and in Individuals Exposed to Drinking Water Arsenic. *Environmental Health Perspectives*, 114(8), 1193-1198.
- Arvelo, F, Cotte, C. (2006). Metaloproteasas en la progresión tumoral: Revisión. *Investigación Clínica*, 47(2), 185-205.
- Aparicio Ortiz Carlos. Eduardo., Forero López Jorge. Hernando. (2008). Estudio retrospectivo de masas cutáneas neoplásicas en caninos diagnosticadas histopatológicamente en la Universidad de la Salle (1999-2003). Colombia. *Revista de Medicina Veterinaria* 16. 111-120
- Bacha, W. J., & Bacha, L. M. (2001). *Atlas color de histología veterinaria* (Segunda edición ed.). Buenos Aires, Argentina: Intermédica.
- Bassette, E., Yasa, I., Dunbar, D., Wilkens, L., Le, M., Turesky, R. (2009). Biomonitoring of carcinogenic heterocyclic aromatic amines in hair: a validation study. *Chem Res Toxicol*, 22(8), 1454-1463.
- Bravo T. D., Cruz-Casallas P., Ochoa A. J. (2010). Prevalencia de neoplasias en caninos en la universidad de los Llanos, durante 2004 a 2007. *Revista MVZ Córdoba*: 15(1) 1925-1937.
- Bronden Louise B. Eriksen Thomas, Kristensen Annemarie T. (2010). Mast cell tumours and other skin neoplasia in Danish dogs - data from the Danish Veterinary Cancer Registry. *Acta Veterinaria Scandinavica (AVS)*. 526. Doi: 10.1186/1751-0147-52-6

- Brozyna, A., Zybtek, B., Granese, J., Carlson, A., Ross, J., & Slominski, A. (2007). Mechanism of UV-related carcinogenesis and its contribution to nevi/melanoma. *Expert Review of Dermatology*, 2(4), 451-469.
- Castañares, G. (2018). Comida para mascotas vale el doble que el negocio de aliemento para bebés. *El financiero*.
- Cevallos Varas M. V., Jumbo M. (2013). Hallazgos anatomo – histopatológicos en tumores cutáneos extraídos en caninos de las clínicas veterinarias de la ciudad de Quito. Universidad Central del Ecuador. Ecuador.
- Chikweto, A., McNeil, P., Bhaiyat, M. I., Stone, D., & Sharma, R. N. (2011). Neoplastic and nonneoplastic cutaneous tumors of dogs in grenada, west indies. *ISRN veterinary science*, 2011, 416435. <https://doi.org/10.5402/2011/416435>
- Clifford, C., Hughes, D., Beal, M., Mackin, A., Henry, C., Shofer, F., & Sorenmo, K. (2001). Plasma vascular endothelial growth factor concentrations in healthy dogs and dogs with hemangiosarcoma. *Journal of veterinary internal medicine*, 15(2), 131-135.
- De la Cruz Hernández, N. I., Monreal García, A. E., Carvajal de la Fuente, V., Barrón Vargas, C. A., Martínez Burnes, J., Zarate Terán, A., . . . Rangel Lucio, J. A. (2017). Frecuencia y caracterización de las principales neoplasias presentes en el perro doméstico en Tamaulipas (México). *Revista de Medicina Veterinaria*, 35, 53-71.
- De souza, D. A., Toso, V. D., Campos, M. d., Lara, V. S., Oliver, C., & Jamur, M. C. (2012). Expression of mast cell proteases correlates with mast cell maturation and angiogenesis during tumor progression. *Plos One*, 7(7).
- Ding, Y., Zhang, J. Z., Yu, S. R., Xiang, F., & Kang, X. J. (2019). Risk factors for infantile hemangioma: a meta-analysis. *World journal of pediatrics : WJP*, 10.1007/s12519-019-00327-2. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00327-2>

- Dobson, J. (2012). Breed-predispositions to cancer in pedigree dogs. *ISRN Veterinary Science*, 23.
- DOF. (2000). Diario Oficial de la Federación. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-127-SSA1-1994, Salud ambiental. Agua para uso y consumo humano. Límites permisibles de calidad y tratamientos a que debe someterse el agua para su potabilización.
- Dunlop, R., & Malbert, C. H. (2004). *Fisiopatología Veterinaria* (primera edición ed.). Zaragoza, España: Acribia.
- Elling H, Ungemach FR (1982). Sexual hormone receptors in canine mast cell tumour cytosol, *J Comp Pathol* 92:629–630.
- Fajardo, R., Alpízar, A., Pérez, L., Martínez, J., & Córdoba, E. (2013). Prevalence of tumors in dogs from the municipality of Toluca, México, from 2002 to 2008. *Archivos de medicina veterinaria*, 45(3), 305-309.
- Graf R., Pospischil A., Guscetti F., Meier D., Welle M., Dettwiller M. (2018). Cutaneous tumors in swiss dogs: retrospective data from the swiss canine cancer registry, 2008–2013. *Veterinary Pathology*: 55(6) 809-820. DOI: 10.1177/0300985818789466.
- Gu, D., L. Neuman, Z., F. Modiano, J., & J. Turesky, R. (2012). Biomonitoring the cooked meat carcinogen 2-amino-phenylimidazo (4,5-b) pyridine in canine fur. *Journal of Agricultural and Food Chemistry J. Agric. Food Chem*, 60, 9371-9375.
- Hajra, K., & Fearon, E. (2002). Cadherin and catenin alterations in human cancer. *Genes Chromosomes Cancer*, 34(3), 255-268.

- Han, J., Kim, D., Na, K. (2010). Dysregulation of the wnt/B-catenin signaling pathway in canine cutaneous melanotic tumor. *Veterinary pathology*, 47(2), 285-291.
- Hermo, G., Gobello, C. (2009). *Tumores mamarios caninos: Un enfoque hormonal*. Obtenido de oncoveterinaria.
- Huang, Y., Zhang, J., McHenry, K., Kim, M., Zeng, W., Lopez Pajares, V., . . . Yuan, Z. (2008). Induction of cytoplasmic accumulation of p53: A mechanism for low levels of arsenic exposure to predispose cells for malignant transformation. *Cancer research*, 68(22), 9131-9136.
- Hughes, M. F., Beck, B. D., Chen, Y., Lewis, A. S., & Thomas, D. J. (2011). Arsenic exposure and toxicology: a historical perspective. *Toxicological Sciences*, 123(2), 305-332.
- Jeque, I., Jiffri, E., Ashraf, G., & Beg, M. (2017). Lactoperoxidase, an antimicrobial milk protein, as a potential activator of carcinogenic heterocyclic amines in breast cancer. *Anticancer res*, 37(11), 6415-6420.
- Jiménez FL, Merchant H (2003), *Biología celular y molecular. Muerte celular programada*. Primera edición. Editorial Pearson Educación de México. ISBN 9702603870. México
- Jubb, K. V., Kennedy, P. C., & Palmer, N. C. (2016). *Jubb, Kennedy and Palmer's pathology of domestic animals* (Sexta Edición ed., Vol. Volumen 1). (M. Grant Maxie, Ed.) EUA: Elsevier.
- Kaldrymidou H., Leontides L., Koutinas A. F., Saridomichelak M. N., and Karayannopoulou M. (2002). Prevalence, distribution and factors associated with the presence and potential for malignancy of cutaneous neoplasms in 174 dogs admitted to a clinic in Northern Greece. *J. Vet. Med.* 49, 87-91. ISSN 0931-184X

- kiehl, A. R., Calderwood Mays, M. B. (2017). *Atlas para el diagnóstico de tumores en el perro y en el gato*. Barcelona: Multimédica.
- Knize Mark G, Salmon Cynthia P, Felton James S. (2003). Mutagenic activity and heterocyclic amine carcinogens in commercial pet foods. *Mutation Research*, 539 (1-2), 195-201 [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(03\)00164-5](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(03)00164-5)
- Koenig, A., Bianco, S., Fosmire, S., Wojcieszyn, J., & Modiano, J. (2002). Expression and significance of p53, rb,p21/waf-1, p16/ink-4a and PTEN tumor suppressors in canine melanoma. *Veterinary pathology*, 39(4), 458-472.
- Kok Keong Mun, Chambers K. James, Tsuboi Masaya, Nishimura Ryohel, Tsujimoto Hajime, Uchida Kazuyuki, Nakayama Hiroyuki (2019). Retrospective study of canine cutaneous tumors in Japan, 2008-2017. *The Journal of Veterinary Medical Science* 81(8): 1133-1143. doi: 10.1292/jvms.19-0248
- Lagunas Cruz M. C., Valle Mendiola A., Soto Cruz I. (2014). Ciclo celular: Mecanismos de Regulación. *Vertientes* 17(2), 98-107.
- Larsen AE, Grier RL (1989). Evaluation of canine mast cell tumors for presence of estrogen receptors, *Am J Vet Res* 50:1779–1780.
- Li, G., Satyamoorthy, K., & Herlyn, M. (2002). Dynamics of cell interactions and communicatios during melanoma development. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 13(1), 62-70.
- Lozano Teruel, J. A., Galindo Cascales, J. D., García-Borron Martínez, J. C., Martinez-Liarte, J. H., Peñafiel García, R., & Solano Muñoz, F. (2005). *Bioquímica y biología molecular para ciencias de la salud*. España: McGraw Hill Interamericana de España.

- Mackowiak, I. I., Gentile, L. B., Chaible, L. M., Nagamine, M. K., Guerra, J. M., Mota, E. F., Dagli, M. (2012). E-cadherin in canine mast cell tumors: Decreased expression and altered subcellular localization in Grade 3 tumors. *The Veterinary Journal*, 194(3), 405-411.
- Manzuc, P., & Denzoin Vulcano, L. (2017). *Atlas de citología de neoplasias cutáneas*. Argentina: Intermédica.
- Martín de Civetta M.T., Domingo Civetta J. (2011). Carcinogénesis. *Salud pública de México*, 53 (5), 405-414.
- Martínez Costa, O. H. (2015). Glicolisis, efecto Warburg y flexibilidad metabólica tumoral. *Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular*.
- Martínez Pastor, B. (2010). *Estudio del impacto de la estructura de la cromatina en la respuesta a daño en el ADN*. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid.
- Mayorga Murcia J. S., Ruiz Martínez J. (2016). Frecuencia de neoplasias de piel en caninos remitidos a un laboratorio de patología veterinaria de Bogotá: estudio retrospectivo en el periodo 2015-2016. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (UDCA). Bogotá.
- Mayoral Chávez, M. Á., Zenteno Galindo, E., Espinosa Mancilla, B., Martínez Cairo, S., & Guevara Fonseca, J. (2004). Enfoques moleculares de la metástasis tumoral. *Revista de Educación Bioquímica*, 23(3), 117-122.
- Medina I., Puicón V., Sandoval N., (2017). Frecuencia de tumores en piel de caninos diagnosticados histopatológicamente en el laboratorio de patología veterinaria de la universidad nacional mayor de san marcos (1999–2012). *Rev Inv Vet Perú*. 28(2): 448-454.

- Medina-Pizzali, M., Robles, P., Mendoza, M., & Torres, C. (2018). Ingesta de arsénico: el impacto en la alimentación y la salud humana. *Rev. perú. med. exp salud publica*, 35(1).
- Mejía, O., Beltran, E., Rodriguez, L., & Trápala, P. (2006). Diplomado a distancia en dermatología en perros y gatos. (primera ed., Vol. 1). México: CEAMVET.
- Meruane, M., & Rojas, M. (2012). Desarrollo de la piel y sus anexos en vertebrados. *International Journal of Morphology*, 30(4), 1422-1433.
- Meuten, D. J. (2017). *Tumors in domestic animals* (quinta edición ed.). Iowa, EUA: John Wiley.
- Meza-Junco, Judith, Montaña-Loza, Aldo, & Aguayo-González, Alvaro. (2006). Bases moleculares del cáncer. *Revista de investigación clínica*, 58(1), 56-70.
- Mora Bueno, D., Del Razo, L. M., Sánchez Peña, L. d., González Arias, C. A., Medina Díaz, I. M., Robledo Marengo, M. d., & Rojas García, A. E. (2012). Presencia de arsénico y coliformes en agua potable del municipio de Tecuala, Nayarit, México. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental, UNAM.*, 28(2), 127-135.
- Moreno Gálvez L. E., Peña Merino L. (2012). Neoplasias cutáneas comunes en caninos, diagnosticadas por medio de citología (diff-quick) en el hospital docente veterinario "César Augusto Guerrero" de la Universidad Nacional de Loja y clínicas veterinarias de la ciudad. Universidad Nacional de Loja. Ecuador.
- Mukaratirwa S., Chipunza J., Chitanga S., Chimonyo M., Bhebhe E. (2005). Canine cutaneous neoplasms: prevalence and influence of age, sex and site on the presence and potential malignancy of cutaneous neoplasms in dogs from Zimbabwe. *Jl S. Afr. vet. Ass*: 76(2): 59–62.

- Moya Salazar, J., Verano Zelada, M., & Vega Vera, R. (2018). Prevalencia de alteraciones cromosómicas en perros domésticos (*Canis familiaris*) con neoplasias: un estudio prospectivo. *Rev Inv Vet Perú*, 29(3), 808-817.
- Nagamine, E., Hirayama, K., Matsuda, K., Okamoto, M., Ohmachi, T., Uchida, K., . . . Taniyama, H. (2017). Invasive front grading and epithelial-mesenchymal transition in canine oral and cutaneous squamous cell carcinomas. *Veterinary Pathology*, 54(5), 783-791.
- Nasir, L., Rutteman, G., Reid, S. W., Schulze, C., & Argyle, D. (2001). Analysis of p53 mutational events and MDM2 amplification in canine soft-tissue sarcomas. *Cancer letters*, 174(1), 83-89.
- O'Neill D.G., Corah C.H., Church D.B., Brodbelt D. C., Rutherford L., (2018). Lipoma in dogs under primary veterinary care in the UK: prevalence and breed associations. *Canine Genet Epidemiol* 5(9) DOI:10.1186/s40575-018-0065-9
- OMS. (2020). Organización Mundial de la Salud. *Arsénico*.
- Ortega Pacheco, A., Acevedo Arcique, M., Sauri Arceo, C., Bolio, G., & Gutiérrez Blanco, E. (2003). Prevalencia de tumor venéreo transmisible en perros callejeros de la ciudad de Mérida Yucatán, México. *Revista biomedica*, 14(2), 83-87.
- Ortiz-Ortiz D., Marín-Cano G., Del-Ángel-Caraza J., Quijano-Hernández IA. (2015). Estudio retrospectivo de neoplasias en perros en el año 2014. Universidad Autónoma del Estado de México. Seminario de residentes de la especialidad en medicina y cirugía en perros y gatos, generación 2013-2015.
- Outschoorn, M. U., Sotgia, F., & Lisanti, M. (2014). Tumor Microenvironment and Metabolic Synergy in Breast Cancers: Critical Importance of Mitochondrial Fuels and Function. *Seminars in Oncology*, 41(2), 195-216.

- Owen, J. A., Punt, J., & Stranford, S. A. (2014). *Kuby inmunología* (Tercera Edición ed.). México: McGraw Hill.
- Parker, H. G., Dreger, D. L., Rimbault, M., Davis, B. W., Mullen, A. B., Carpintero-Ramirez, G., & Ostrander, E. A. (2017). Genomic Analyses Reveal the Influence of Geographic Origin, Migration, and Hybridization on Modern Dog Breed Development. *Cell reports*, 19(4), 697–708. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.03.079>
- Peña, L., De Andrés, P., Clemente, M., Cuesta, P., Pérez, M. (2013). Prognostic value of histological grading in noninflammatory canine mammary carcinomas in a prospective study with two-year follow-up. *Veterinary pathology*, 50(1), 94-105.
- Pérez García Lorenzo J. (2004). Metaloproteinasas y piel. *Actas dermatofiliográficas* 95(7) 413-423. ISSN 00017310
- Petterino C, Martini M, Castagnaro M. (2004). Immunohistochemical detection of growth hormone in canine hepatoid gland tumors, *J Vet Med Sci* 66:569–572.
- Pisani G, Millanta F, Lorenzi D, Vannozzi I, Poli A (2006). Androgen receptor expression in normal, hyperplastic and neoplastic hepatoid glands in the dog. *Res Vet Sci*. 81(2):231-236. doi:10.1016/j.rvsc.2005.11.001
- Pons, L. (2002). Actualización de mecanismos moleculares cutáneos (III). Ácido urocánico y cosmética. *Offarm*, 21(8), 185-187.
- Raskin, R. E., & Meyer, D. J. (2010). *Citología canina y felina* (segunda edición ed.). España: Multimédica Ediciones Veterinarias.
- Rios, A. (2008). Mastocitoma canino y felino. *Clínica veterinaria de pequeños animales*, 28(2), 135-142.

- Rodríguez Fragoso L., Hernández Baltazar E., Reyes Esparza J. A. (2004). El ciclo celular: características, regulación e importancia en el cáncer. *Biotecnología aplicada*. 21, 60-69.
- Salazar Castro Jorge Luis. (2008). Montaje y puesta en marcha de una planta de alimento balanceado con capacidad de 3 tn/h. Pontificia Universidad Católica del Perú.
- Sánchez Sánchez, L., Hernández Vázquez, J. V., & López Marure, R. (2005). Papel de las cadherinas en la metástasis. *Revista de Educación Bioquímica*, 24((3,4)), 97-103.
- Sánchez, C. (2013). Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 553-562, 553-562.
- Schultheiss P. C. (2004). A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiosarcoma and hemangiomas in domestic animals. *Journal of veterinary diagnostic investigation: official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 16(6), 522–526. <https://doi.org/10.1177/104063870401600606>
- Silva Hidalgo, G., Juárez Barranco, F., López Valenzuela, M., & Dávila Paredes, M. (2015). Carcinoma de células escamosas en caninos de Culiacán, Sinaloa, México: estudio retrospectivo (2006-2014). *Revista científica*, 25(4), 304-310.
- Silva, A., Arroyo, A. G., Arias, C., & Iciar, L. (2002). Estructura, regulación y funciones del gen supresor de tumores p53. *V Congreso virtual hispanoamericano de anatomía patológica*.
- Snow, E. T., Sykora, P., Durham, T., & Klein, C. B. (2005). Arsenic, mode of action at biologically plausible low doses: What are the implications for low dose cancer risk? *Toxicology and Applied Pharmacology*, 207(2).

- Smeo Sociedad Mexicana de Oncología (2017). Oncología general para profesionales de la salud primer contacto. Principales aspectos moleculares del cáncer. Permanyer México. México.
- Sugimura T, Wakabayashi K, Nakagama H, Nagao M. (2004). Heterocyclic amines: Mutagens/carcinogens produced during cooking of meat and fish. *Cancer Sci.* 95(4): 290-9.
- Suyama, K., Shapiro, I., Guttman, M., & Hazan, R. (2002). A signaling pathway leading to metastasis is controlled by N-cadherin and the FGF receptor. *Cancer cell*, 2(4), 301-314.
- Torres de la Riva, G., Hart, B. L., Farver, T. B., Oberbauer, A. M., Messam, L. L., Willits, N., & Hart, L. A. (2013). Neutering dogs: effects on joint disorders and cancers in golden retrievers. *PloS one*, 8(2), e55937. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055937>
- Torres González-Chávez, M, Fabrè Rodríguez, Yolexis; Rodríguez Aurecochea, Juan Carlos; Calaña Seone, Lilibet (2017). Frecuencia de presentación de tumores cutáneos en caninos de la provincia La Habana entre 2009 – 2013. *REDVET* 18(3) 1-19
- Velarde, R. (2018). El agua contaminada de Zimapán. *El Independiente, Hidalgo*
- Vicente R. Karla, Perales C. Rosa, Tabacchi N. Luis (2015). Frecuencia histopatológica de neoplasias perianales en caninos: casuística del laboratorio de patología veterinaria de la universidad nacional mayor de San Marcos (2005-2012). *Rev Inv Vet Perú*, 26(4), 719-724.
- White CR, Hohenhaus AE, Kelsey J, Procter-Grey E (2011) Cutaneous MCTs: Associations with spay/neuter status, breed, body size, and phylogenetic cluster. *J Am Anim Hosp Assoc* 47: 210–216.

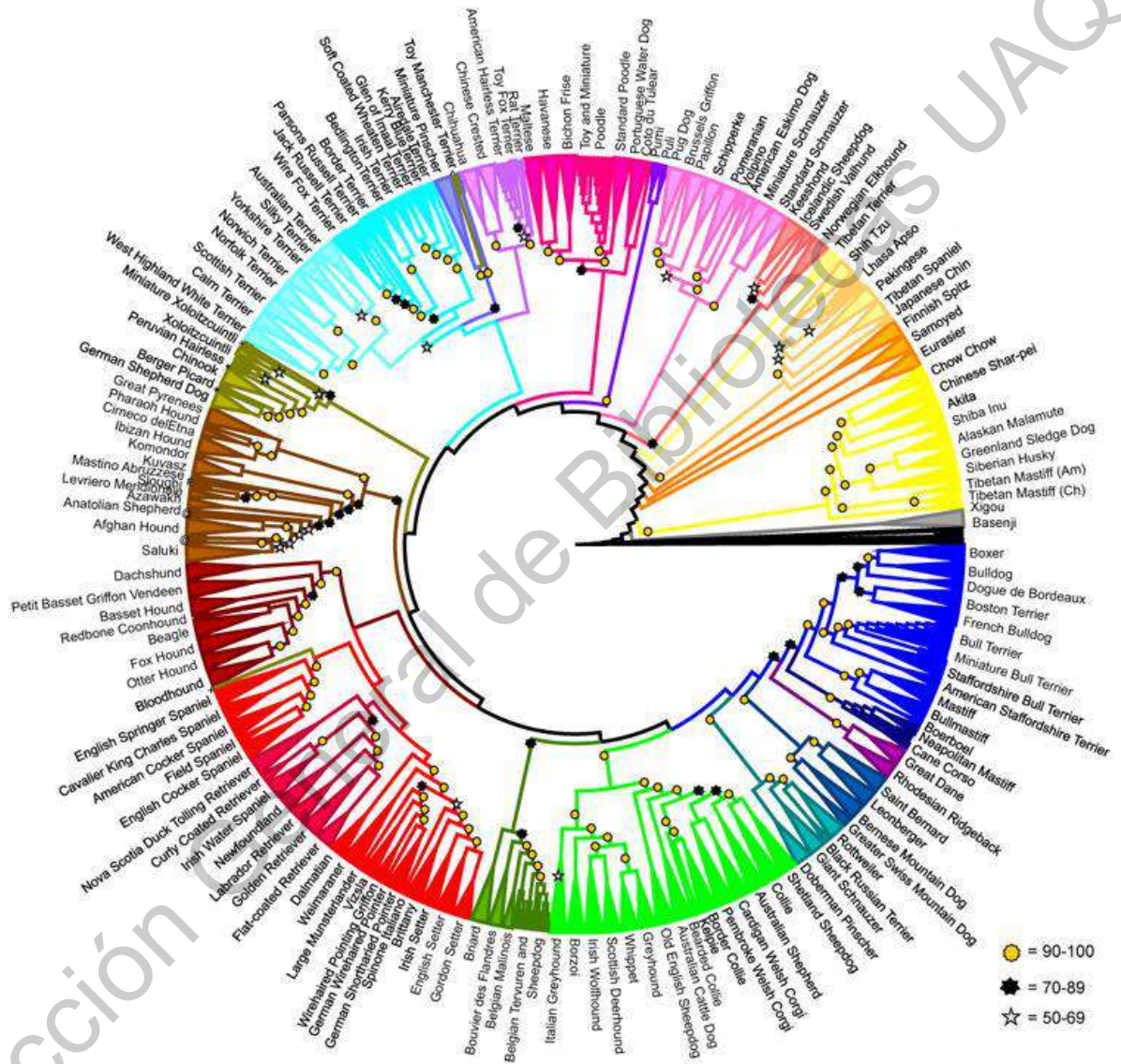
Zachary, J. F., & McGavin, M. D. (2012). *Phathologic basis of veterinary disease* (quinta edición ed.). Missouri, EUA: elsevier.

Zuñiga Cerón, F. L., Freyre Bernal, S. I., Navia Amézquita, C. A., & Saavedra Torres, J. (2014). Adhesión celular: el ensamblaje de la vía al cancer. *Morfología*, 6(2), 3-19.

Dirección General de Bibliotecas UAO

APÉNDICE

Relación filogenética



Relación filogenética de 161 razas de perros domésticos (Parker, *et al.*, 2017)

Índice ultravioleta y nivel de arsénico en agua

De manera paralela al estudio epidemiológico objetivo de este escrito, se realizó el análisis de la intensidad de la radiación ultravioleta en el municipio de Querétaro y la medición de la concentración de arsénico inorgánico en el agua potable de uso doméstico y embotellada. Debido a que son factores que pueden predisponer a la presentación de neoplasias, y son elementos a los que los perros están expuestos de manera constante durante su vida.

Evaluación de radiación ultravioleta

Se solicitaron los registros de índice de radiación ultravioleta del municipio de Querétaro al observatorio geoelectromagnético del Geocentro de la UNAM, Juriquilla, en un periodo de 2012 al 2018. Los datos proporcionados fueron analizados en una hoja de cálculo (Excel 2010).

Resultados del índice de radiación UV

Se obtuvieron los promedios anuales del índice de radiación UV del periodo 2012-2018 (Fig. 9). En los cuales la intensidad disminuye desde 5.5 hasta 3.8. Esto se trató de corroborar con los datos de una página de internet (Fig. 10) en la cual se observa que la intensidad va aumentando ligeramente durante el mismo periodo. Esta diferencia entre los datos analizados, se debe a que el índice de RUV registrados por la página, se refiere solo a la hora del mediodía, y en los datos analizados del laboratorio son un promedio a lo largo de todo el día.

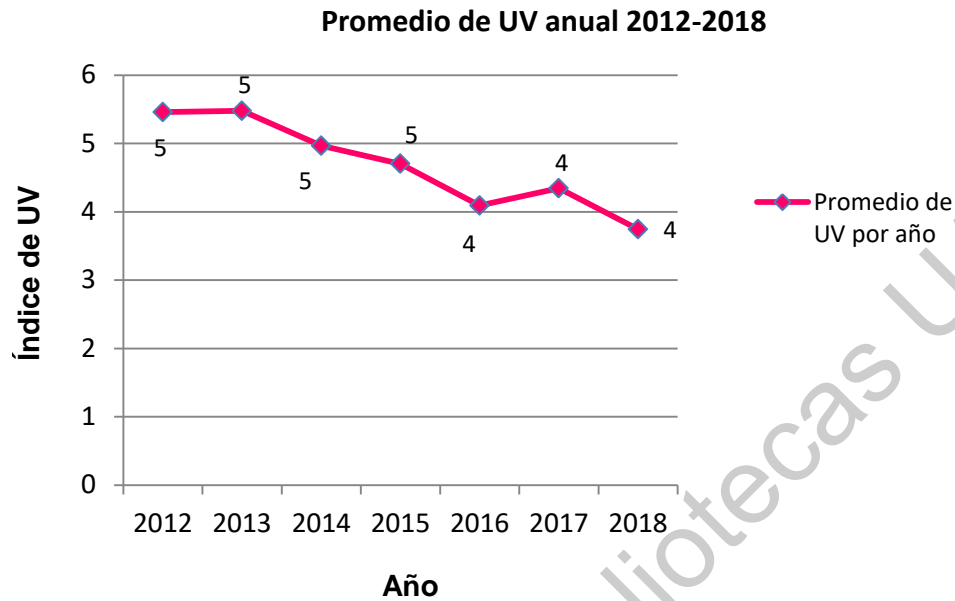


Figura 9. Promedio de índice UV anual de 2012-2018. Estación meteorológica de la UNAM, Juriquilla

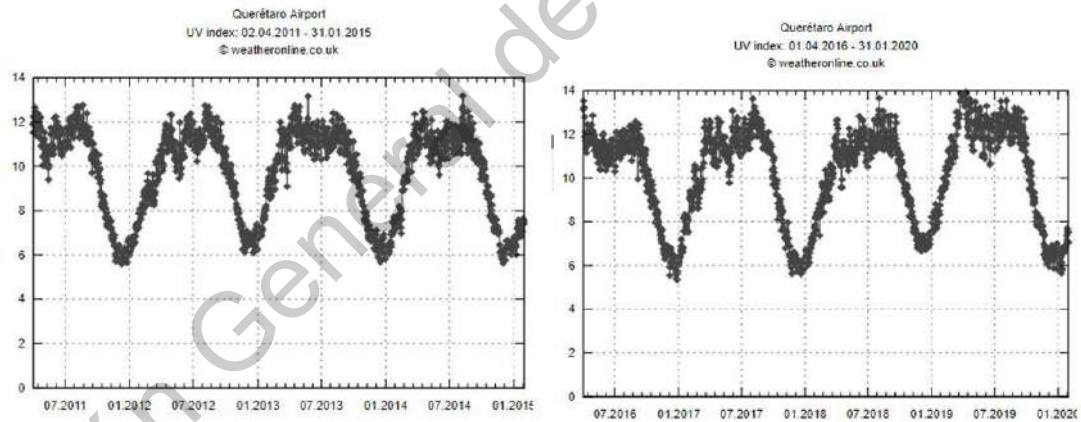


Figura 10. Promedio de índice UV anual de 2011-2019.

Tanto en los resultados de la página de internet como en los obtenidos del laboratorio, tenemos índices mayores a 11 (hasta 16) considerados por la OMS como extremadamente altos, durante periodos de 3 a 4 horas al día (12:00pm a 4:00pm) todos los meses del año, excepto Enero.

Arsénico en el agua

Obtención de las concentraciones de arsénico en agua

Se solicitaron a la Comisión Estatal de Aguas de Querétaro (CEA), los niveles de arsénico registrados en los pozos que abastecen al municipio, del 2012 al 2018. Además, se analizaron 14 muestras de agua de uso doméstico y agua embotellada, en el Centro de Servicios Químicos de Querétaro.

Resultados de Arsénico

Los datos de la CEA en el periodo 2012 y 2013 (Cuadro. 15) estuvieron en el límite máximo sugerido por la OMS (0.010mg/L). Sin embargo ambos periodos están por debajo del límite establecido por la NOM-127-SSA-1994 (0.025mg/L).

Cuadro 15. Nivel de arsénico inorgánico de acuerdo a la CEA

Periodo	Promedio de la concentración de iAs (mg/L)
2012-2013	0.010
2014 -2018	0.005

Los resultados de la CEA se complementaron con los análisis de agua de uso doméstico y embotellada (Cuadro 16).

Cuadro 16. Nivel de arsénico inorgánico de acuerdo a un laboratorio privado

Muestras tomadas	Tipo de muestra	Promedio de la concentración de iAs (mg/L)
7	De grifo sin filtro	0.003
3	Embotellada	Menos de 0.002

De las muestras tomadas del grifo solo se obtuvo una muestra con un nivel de 0.012 mg/L.

Dirección General de Bibliotecas UAQ