

Editado por: Pablo Martín-Vasallo, Universidad de La Laguna, España

Revisado por: Isabel Cristina Pires, University of Trás-os-Montes and Alto Douro, Portugal Felisbina Luisa Queiroga, University of Trás-os-Montes and Alto Douro, Portugal

*Correspondencia: Paul Reddell paul.reddell@qbiotics.com

Especialidad: Este artículo se presentó a la Sección de Medicina Clínica y Comparada de la revista *Frontiers in Veterinary Science*

Recibido: 22/06/2020

Aceptado: 05/08/2020

Publicado: 09/09/2020

Citación: De Ridder T, Ruppin M, Wheeless M, Williams S and Reddell P (2020) Use of the Intratumoral Anticancer Drug Tigilanol Tiglate in Two Horses. *Front. Vet. Sci.* 7:639. doi: 10.3389/fvets.2020.00639

Uso del Fármaco Antineoplásico Intratumoral Toglato de Tigilanol en Dos Caballos

*Thomas De Ridder*¹, *Mick Ruppin*², *Meagan Wheeless*³, *Stephanie Williams*³ y *Paul Reddell*^{1*}

¹ QBiotics Group Ltd., Yungaburra, QLD, Australia, ² Tableland Veterinary Service, Malanda, QLD, Australia, ³ Tableland Veterinary Service, Edmonton, QLD, Australia

El Toglato de tigilanol es una pequeña molécula novedosa aprobada como medicamento veterinario en Europa para el tratamiento intratumoral de mastocitomas subcutáneos irreseccables y no metastásicos. El fármaco posee un modo de acción "tumor agnóstico" asociado a la inducción de una respuesta inflamatoria aguda en el punto de tratamiento, reclutamiento de células inmunitarias y alteración de la vascularización tumoral. En consecuencia, el toglato de tigilanol tiene potencial como tratamiento de distintos tipos tumorales en seres humanos y animales de compañía. Sin embargo, es probable que se requiera de protocolos terapéuticos con dosificación y medicación concomitante específicos para cada especie, sobre todo para el manejo de la respuesta inflamatoria aguda inducida por el fármaco en el punto de tratamiento. El primer paso de la evaluación del toglato de tigilanol como tratamiento de tumores cutáneos en caballos consistió en desarrollar un protocolo específico para caballos que implicaba (a) una reducción del 30% de la dosis intratumoral de toglato de tigilanol respecto de la usada en perros y (b) un régimen de medicación concomitante para manejar la respuesta inflamatoria aguda inducida por el fármaco en el punto de tratamiento. Aquí relatamos el estudio preliminar en dos caballos en que se usó el protocolo para tratar (i) un sarcoide fibroblástico equino agresivo que reapareció tras su escisión quirúrgica y (ii) un carcinoma de células escamosas periocular de crecimiento rápido. La respuesta clínica al tratamiento con toglato de tigilanol en estos casos fue similar a la observada en pacientes caninos y humanos. Aparecieron hematoma e inflamación localizados rápidamente en el punto de tratamiento y la necrosis hemorrágica del tumor fue evidente en un plazo de 24h. La masa tumoral necrótica se desprendió en los 6-16 días, a lo que siguió el relleno del defecto tisular y una reepitelización completa del punto de tratamiento y un buen resultado funcional. La inflamación y el edema inducidos por el fármaco en el punto de tratamiento inducidos se controlaron bien con la medicación concomitante y desaparecieron en gran medida en un plazo de 3 días, y la herida que se formó tras el desprendimiento del tumor cicatrizó sin problemas. Ambos pacientes exhibieron un letargo mínimo durante las primeras 36 horas posteriores al tratamiento y malestar localizado en el punto de tratamiento evidente durante los primeros 3-5 días. No hubo evidencia de recidiva del sarcoide tras 93 días no del carcinoma de células escamosas tras 189 días. Los resultados de este estudio apoyan el continuo desarrollo y evaluación del toglato de tigilanol como posible futura opción de tratamiento para tumores cutáneos equinos.

Palabras clave: equino, sarcoide, carcinoma, ocular, neoplasia, intratumoral, protocolo

INTRODUCCIÓN

El Toglato de tigilanol (también denominado EBC-46) es una novedosa pequeña molécula aprobada por la Unión Europea y el Reino Unido como medicamento veterinario de administración intratumoral para el tratamiento de mastocitomas subcutáneos irresecables y no metastásicos (1). Se encuentra sometido a evaluación clínica como tratamiento intratumoral para una variedad de neoplasias cutáneas y subcutáneas en seres humanos y animales de compañía (2-4). El Toglato de tigilanol es una potente molécula de señalización celular con un modo de acción multifactorial que induce (a) una respuesta inflamatoria localizada rápida y aguda en el interior del tumor y el tejido circundante inmediato, (b) reclutamiento de células inmunitarias, (c) pérdida de la integridad de los vasos tumorales y (d) muerte de las células tumorales mediante oncosis (5). A dosis efectivas, estos procesos causan una necrosis hemorrágica y destrucción del tumor en un plazo de 7 días, seguido de la resolución de la herida resultante (defecto tisular) con buenos resultados funcionales y cosméticos (1). Dado que este modo de acción multifactorial depende en gran medida de la respuesta al tratamiento por parte de los tejidos del “hospedador” (p. ej. reclutamiento de las células inmunitarias y efectos sobre la vascularización tumoral), el toglato de tigilanol puede ser considerado más bien como “tumor agnóstico” en lugar de actuar por la sensibilidad intrínseca de las células tumorales por sí mismas, teniendo así una eficacia potencial frente a varios tipos tumorales (independientemente de las células, su origen o mutaciones genéticas cancerígenas específicas) en distintas especies animales.

Los sarcoides y los carcinomas de células escamosas (CCE) son tumores cutáneos comunes en caballos (6,7). Aunque raramente causan metástasis, ambos tipos tumorales pueden ser altamente invasivos en los tejidos locales y por tanto ser difíciles de tratar de forma efectiva con el estándar actual de tratamiento (8,9), en particular cuando se encuentran junto a tejidos vitales tales como sobre la cabeza, región perineal o articulaciones de las extremidades. También poseen unas tasas de recidiva relativamente elevadas y, en el caso de los sarcoides, tendencia a volverse refractarios a intervenciones posteriores (6).

Se llevó a cabo un estudio piloto de seguridad del tigilanol en caballos como primer paso de un programa de investigación para valorar el potencial de toglato de tigilanol para el tratamiento de tumores cutáneos equinos. Ese estudio no publicado demostró que cuando se inyecta el toglato de tigilanol por vía subcutánea en piel equina normal, la respuesta antiinflamatoria aguda inducida por el fármaco en el punto de tratamiento era más robusta y causaba un edema local más extenso que el observado en perros tratados por vía subcutánea con dosis similares. Esta observación es compatible con (a) la mayor sensibilidad observada en caballos frente a varios desafíos inflamatorios (p.ej. como se refleja en respuestas más que exuberantes que les predisponen a problemas inflamatorios comunes tales como el asma, cólicos y laminitis) y (b) las diferencias respectivas entre caballos y perros en cuanto a naturaleza e iniciación de la respuesta de fase aguda frente a un traumatismo (10, 11).

En partir de estas observaciones se consideró que los protocolos actuales con toglato de tigilanol para el tratamiento de neoplasias en perros y seres humanos podían no ser apropiados para caballos. En particular, el desarrollo de un edema local más exagerado asociado a la respuesta inflamatoria aguda inducida por el fármaco en el punto de tratamiento podía causar heridas más extensas tras el desprendimiento del tumor. Para afrontar este hecho, un protocolo con toglato de tigilanol específico para caballos dirigido a reducir la extensión de la respuesta inflamatoria aguda que puede producirse en el punto de tratamiento se encuentra en fases preliminares de investigación. Este protocolo implica una combinación de (a) sedación en estación, (b) posología reducida de toglato de tigilanol, y (c) un régimen de fármacos antiinflamatorios concomitantes tras el tratamiento.

Aquí describimos dos casos iniciales con caballos usando este protocolo con toglato de tigilanol específico para caballos. Uno de los ejemplos es un sarcoide fibroblástico agresivo que había reaparecido tras una resección quirúrgica previa, y el segundo es un CCE de crecimiento rápido en el canto medial izquierdo en el que se usaron medidas adicionales para proteger y minimizar los efectos inflamatorios locales en el ojo.

MÉTODOS

Los veterinarios de dichos casos contactaron con Qbiotics Group para preguntar si dos casos difíciles bajo su supervisión podrían ser considerados aptos para tratamiento en estudios preliminares para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento con toglato de tigilanol en tumores equinos. Posteriormente se acordó tratar a ambos casos bajo un protocolo de estudio bajo el amparo de la ética y sobre la base de (i) ser tumores de tamaño modesto (volumen <6 cm³) que requerían una dosis conservadora a <2mg de toglato de tigilanol, (ii) los dos caballos se encontraban sanos más allá de las lesiones de presentación, y (iii) los estándares de tratamiento disponibles ofrecidos (cirugía o quimioterapia convencional con cisplatino inyectable) eran considerados como problemáticos para resolver las lesiones y fueron declinados por los propietarios. Los propietarios recibieron información sobre el toglato de tigilanol antes del tratamiento y se les recordaron las otras opciones de tratamiento disponibles antes de firmar los formularios de consentimiento informado. A continuación se resumen brevemente los detalles de la presentación e historia del caso de cada paciente.

Historias

Sarcoide Fibroblástico con Reparación Tras una Resección Quirúrgica Previa

Yegua Purasangre de 11 años de edad presentada en Tableland Veterinary Service en Febrero de 2020 con un sarcoide fibroblástico pedunculado agresivo en la frente, medial al ojo izquierdo (Figura 1A) que había crecido nuevamente tras una resección quirúrgica en bloque con márgenes en Octubre de 2019. En el momento de la cirugía original, el sarcoide había sido diagnosticado como verrucoso por el veterinario responsable a partir de su aspecto y comportamiento clínicos.

CCE Periocular

Caballo castrado Purasangre x Clydesdale de 22 años presentado al veterinario a principios de Octubre de 2019 con una lesión ulcerada de 4 mm y crecimiento rápido en el canto medial izquierdo (Figura 2A). Diez meses antes el caballo se había sometido a enucleación del ojo derecho (mediados de Diciembre de 2018) tras un diagnóstico histológico de CCE en el canto medial derecho. Dada la localización y la historia del paciente, se sospechó que la nueva lesión probablemente fuera un CCE.



FIGURA1| Progresión de la respuesta clínica de un sarcoide fibroblástico al tratamiento con toglato de tigilanol. (A) el sarcoide pedunculado antes del tratamiento; (B,C) punto de tratamiento tras haber sido extirpado para permitir la medición de la base del sarcoide para el cálculo de la dosis e inmediatamente antes de la inyección de toglato de tigilanol; (D) formación de hematoma y necrosis hemorrágica a las 24 horas de la inyección; (E) desprendimiento del tumor el día 6; (F-H) progresión de la cicatrización en los días 15, 27 y 36; (I) ausencia de evidencia de reaparición del sarcoide en el punto de tratamiento en el día 93.

Protocolo de Tratamiento

El protocolo de tratamiento con toglato de tigilanol usado en estos dos estudios preliminares se basó en el análisis de los resultados del estudio de seguridad piloto en caballos y se centró en (a) la facilidad de administración del fármaco y (b) la minimización de la respuesta inflamatoria inducida por el fármaco sin llegar a comprometer la eficacia del tratamiento. El protocolo constaba de seis componentes: (i) sedación en estación, (ii) anestesia local o regional, (iii) cálculo del volumen del tumor, (iv) cálculo de la dosis de toglato de tigilanol, (v) administración de la dosis, y (vi) medicaciones concomitantes para manejar la respuesta inflamatoria aguda local (véanse los detalles en la Tabla 1).

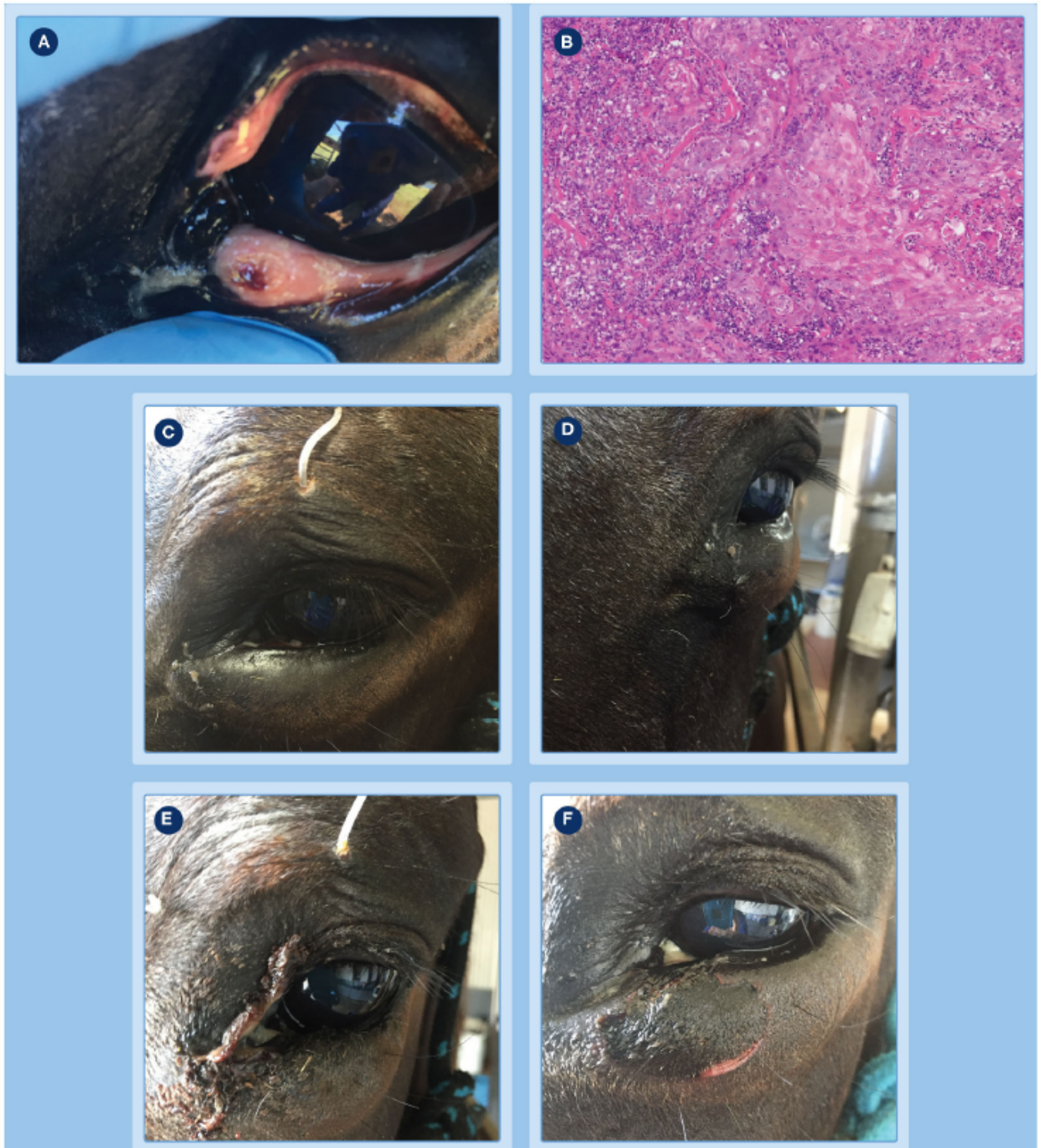
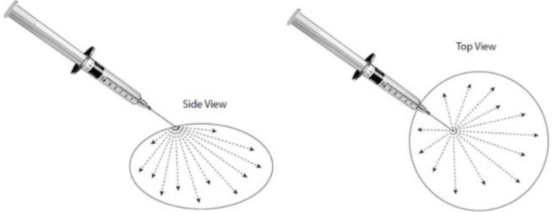


FIGURA2| Progresión de la respuesta clínica de un CCE periocular al tratamiento con toglato de tigilanol. (A) tumor antes del tratamiento; (B) histopatología que confirma el diagnóstico de CCE; (C,D) extensión de la hinchazón e inflamación local desarrolladas a las 24h; (E) necrosis hemorrágica del tumor y descarga asociada de exudado el día 3; (F) área notablemente circunscrita y ennegrecida en el punto de tratamiento con formación de escara visible el día 4.

TABLA 1 | Resumen del protocolo de Tratamiento con Toglato de tigilanol en desarrollo para sarcoides y carcinomas de células escamosas equinos, incluyendo lesiones oculares y perioculares.

Componente del protocolo	Descripción / Comentarios
1. Sedación	<ul style="list-style-type: none"> • Sedación en estación bajo criterio del veterinario. La sedación de rutina usada en los casos incluye 0,1 ml/100kg de detomidina hidrocloreuro (10 mg/ml) y puede incluir 0,1 ml/100kg de butorfanol (10 mg/ml).
2. Anestesia local o regional	
2a. Todos los pacientes	<ul style="list-style-type: none"> • Puede ser necesario para minimizar el movimiento del paciente y facilitar la infiltración adecuada en la masa del sarcoide dependiendo de su localización (p.ej. pabellón auricular) y/o su tamaño. • Usada también para facilitar la biopsia posterior al tratamiento cuando se considere apropiado.
2b. Lesiones oculares / perioculares	<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueo del nervio auriculopalpebral para minimizar el movimiento del paciente y facilitar la infiltración adecuada de la masa tumoral. • La anestesia local del ojo puede incrementarse con colirios tales como Proparacaína clorhidrato 0,5%. • Usada también para facilitar la biopsia posterior al tratamiento cuando se considere apropiado.
3. Cálculo del volumen tumoral	<ul style="list-style-type: none"> • El volumen tumoral se calcula usando un compás y usando una fórmula modificada para elipses en la que $T_{\text{volumen}} (\text{cm}^3) = \frac{1}{2}$ (longitud de la lesión x anchura de la lesión x grosor de la lesión).
4. Cálculo de la dosis de toglato de tigilanol	
4a. General	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis: 0,35 mg toglato de tigilanol (1 mg/ml) por cm^3 del volumen tumoral calculado. • Dosis mínima: 0,1 mg para tumores pequeños con un volumen < $0,3 \text{ cm}^3$ • Dosis máxima por tratamiento: 2 mg por animal, equivalente a un volumen tumoral < 6 cm^3 por animal
4b. Lesiones mucocutáneas oculares	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis mínima: 0,05 mg de toglato de tigilanol 1mg/ml • Dosis máxima por tratamiento: 0,2mg de toglato de tigilanol 1mg/ml
4c. Lesiones periorbitarias	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis mínima: 0,05 mg de toglato de tigilanol 1mg/ml • Dosis máxima por tratamiento: 2 mg y un volumen tumoral < 6 cm^3
5. Administración de la dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Inyección intratumoral usando un solo punto de inyección cuando sea posible para reducir posibles fugas de la dosis. • Administrada con una jeringa Luer lock de 1 ml con aguja 26G de 19 mm • Administrada mediante técnica en abanico (como se ilustra en la izquierda) para conseguir una distribución y perfusión máximas en todo el tumor.
	
6. Medicación concomitante	
6a. Inmediatamente después del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis única de flunixin meglumina (50 mg/ml) administrada IV a través de la vena yugular a dosis estándar de 1,1 mg/kg.
6b. Postratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Fenilbutazona a 4,4 mg/kg BID por vía oral al menos durante los 3 primeros días, pudiéndose reducir a 2,2 mg/kg BID durante los 7 días siguientes si fuera necesario.
6c. Lesiones mucocutáneas oculares y periorbitarias (extremadamente importante)	<ul style="list-style-type: none"> • Sonda palpebral de irrigación ocular colocada en el momento del tratamiento. • AINE ocular tal como el ketorolaco trometamol 0,5% o similar, 0,1 ml cada 6 horas hasta el desprendimiento del tumor. • Atropina sulfato monohidratado en colirio 1%, 0,1 ml cada 6 horas hasta el desprendimiento del tumor. • Velo para la cabeza protector de rayos UV • Monitorización hasta el desprendimiento del tumor

Para lesiones en tejidos mucocutáneos y periorbitarios cercanos al ojo se incluyeron intervenciones adicionales tales como la colocación de una sonda de irrigación ocular para administrar medicaciones oculares para manejar la inflamación local y prevenir la posible aparición de uveítis (Tabla 1).

Los tratamientos para ambos pacientes fueron administrados por los veterinarios que refirieron los casos siguiendo el protocolo y bajo supervisión del veterinario de QBiotics. El paciente con sarcoide fue tratado en el campo, en las caballerizas del propietario, mientras que el paciente con CCE fue llevado al hospital equino de referencia para el tratamiento y hospitalización para monitorizar la respuesta al tratamiento durante los primeros 14 días (nótese que la hospitalización y monitorización continuaron hasta el día 20 porque el propietario se encontraba de vacaciones). Tras la sedación y anestesia local (cuando se consideró necesaria) se administró la dosis calculada de toglato de tigilanol (1 mg/ml en propilenglicol 40%) con una jeringa Luer lock de 1 m con una aguja 26G de 19mm acoplada y usando una técnica de administración en abanico para conseguir la máxima distribución y perfusión del toglato de tigilanol en toda la lesión (véase la ilustración en la Tabla 1). En el caso del paciente con sarcoide, tras la sedación se extirpó el pedículo de la lesión con bisturí para que pudiera medirse la base restante del tumor y calcular así el volumen tumoral a ser tratado posteriormente (Figuras 1B, C). La Tabla 2 resume los detalles de la sedación, anestesia local, volumen tumoral calculado, dosis calculada de toglato de tigilanol y medicaciones concomitantes antiinflamatorias para los dos pacientes.

Se obtuvieron muestras de tejido de las lesiones de ambos pacientes para la confirmación histopatológica de la enfermedad. En el caso del paciente con CCE, se obtuvo una biopsia 14 días antes del tratamiento con toglato de tigilanol, mientras que en el paciente con sarcoide se extirpó el pedículo inmediatamente antes de usar el toglato de tigilanol.

TABLA 2 | Detalles específicos del protocolo de tratamiento para los dos casos equinos tratados con toglato de tigilanol intratumoral.

Componente del protocolo	Paciente	
	Sarcoide Fibroblástico	CCE Periocular
Sedación		
	0,5 ml hidrocloreuro de detomidina (Inyección de Dozadine, 10 mg/ml; Virbac, Australia).	0,5 ml hidrocloreuro de detomidina (Inyección de Dozadine, 10 mg/ml; Virbac, Australia) y 0,5 ml butorfanol (Butorgesic 10 mg/ml; Sun Troy, Australia).
Anestesia local		
	Ninguna al considerarse que el paciente estaba bien sedado, con un buen control para permitir la infiltración adecuada del tumor sin que hubiera fugas.	Bloqueo del nervio auriculopalpebral con mepivacaína hidrocloreuro (Inyección de Mepivacaína 20 mg/ml; Nature Vet, Australia). Colirio anestésico ocular adicional durante todo el procedimiento cuando se consideró necesario.
Otras intervenciones antes del tratamiento con toglato de tigilanol		
	Una vez que la sedación surgió efecto, se extirpó el pedículo de la masa pedunculada con un bisturí (Figuras 1 A-C) para que pudiera medirse la base del tumor y calcular así el volumen tumoral. Se conservó el tejido extirpado para histopatología.	<ul style="list-style-type: none"> • Proparacaína hidrocloreuro 0,5% (Akaine 0,5%) colirio aplicadas al globo y tejidos conjuntivales. • Sonda palpebral de irrigación ocular colocada en el párpado superior para facilitar la administración de medicaciones oculares tras el tratamiento con toglato de tigilanol.
Volumen calculado del tumor (cm³)		
	1,4	0,4
Dosis de Toglato de tigilanol (ml)		
	0,5 ml	0,15 ml
Medicación Concomitante		
a. Inmediatamente después del tratamiento	10mL flunixin meglumina (Flunixon 50 mg/ml, Norbrook, Reino Unido) - IV a través de la vena yugular.	10mL flunixin meglumina (Flunixon 50 mg/ml, Norbrook, Reino Unido) - IV a través de la vena yugular.
b. Postratamiento	Gránulos de fenilbutazona oral (Butalone Granules 1 g; Apex Laboratories, Australia) 4,4 mg/kg BID durante los 3 primeros días, reduciendo a 2,2 mg/kg BID en los 7 días posteriores	Fenilbutazona en pasta (Bute Paste 200 mg/ml, Ranvet, Australia), 5 ml PO BID durante los primeros 14 días, reduciéndose a 5ml PO SID hasta el día 20. Velo para cabeza para impedir exposición a rayos UV del ojo tratado durante 20* días después del tratamiento.
c. Manejo de la inflamación ocular	No procede.	0,1 ml de ketorolaco trometamol 0,5% (Acular 0,5%, Allergan, Australia) y 0,1 ml de atropina sulfato monohidratado (Atropine 1,0% colirio, Minims, Australia) administrados a través de la sonda de irrigación ocular cada 6 horas hasta el desprendimiento del tumor.

*La duración del protocolo estándar para estos tratamientos es hasta el desprendimiento del tumor (en este caso, el día 16). Sin embargo, este paciente permaneció hospitalizado porque el propietario de encontraba de vacaciones y se mantuvieron los tratamientos durante este periodo adicional.

Evaluación de la Respuesta al Tratamiento

La respuesta al tratamiento se evaluó con una combinación de observaciones clínicas realizadas por los veterinarios y los propietarios, y por secuencias de fotografías digitales del punto de tratamiento en los días siguientes al tratamiento. Las observaciones clínicas incluyeron el estado de salud global y comportamiento del paciente, extensión de la inflamación / edema, evidencia de dolor local y/o malestar, tiempo hasta el desprendimiento del tumor, estado y tamaño de la herida resultante, y progresión de la cicatrización de la herida. En el caso del paciente con CCE alojado en el hospital equino, la monitorización diaria más detallada incluyó comprobaciones de la temperatura, frecuencia cardíaca y respiratoria y observación del punto de tratamiento y del ojo para detectar signos de hipopion, uveítis y blefaroespasma. Ambos pacientes también fueron sometidos a monitorización a lo largo del estudio para detectar el desarrollo de nuevos tumores en otros puntos del cuerpo.

Se consideró que el tratamiento era satisfactorio si el tumor había curado por completo y se producía una reepitelización completa de la herida del punto de tratamiento (defecto tisular) causada por la destrucción del tumor. La duración de esta respuesta a largo plazo sigue estando bajo seguimiento cada 3 meses mediante imágenes digitales, exámenes veterinarios e informes de los propietarios.

RESULTADOS

Tras el tratamiento con toglato de tigilanol, los tumores de ambos pacientes equinos siguieron un patrón de respuesta clínica compatible con el observado y descrito con este fármaco en otras especies y tipos tumorales, incluyendo el mastocitoma canino (1, 3) y diversas neoplasias humanas (4) y tumores murinos (2, 5). Esta respuesta clínica está directamente relacionada con el modo de acción del toglato de tigilanol en la destrucción del tumor e implica la formación de un hematoma e inflamación/edema localizado en el punto de tratamiento durante las primeras 24h, seguido de una necrosis hemorrágica de la masa tumoral y finalmente el desprendimiento del tumor necrótico dejando una herida en el punto de tratamiento que suele cicatrizar sin problemas por segunda intención sin la necesidad de vendajes ni otras intervenciones (1).

Sarcoide Fibroblástico

La Figura 1 muestra la progresión de la respuesta clínica de un Sarcoide fibroblástico al tratamiento con toglato de tigilanol. Hubo una clara evidencia de hematoma, ligero edema y necrosis hemorrágica de la lesión en las primeras 24 horas siguientes al tratamiento (Figura 1D) seguidos por el desprendimiento de la masa necrótica del sarcoide el día 6 (Figura 1E). La cicatrización del punto de tratamiento había progresado bien el día 15 (Figura 1F) con una reepitelización completa a los 36 días del tratamiento (Figuras 1G, H). No hubo reaparición del sarcoide tratado pasados 93 días del tratamiento (Figura 1I) y no se ha desarrollado ningún otro sarcoide en otros puntos del paciente durante este periodo. Más allá del malestar en el punto de tratamiento, un ligero letargo y una ingestión reducida de alimento durante las primeras 36 horas, no hubo otros signos de cambio en el comportamiento registrados por el veterinario responsable o el propietario después del tratamiento.

CCE Periorcular/Mucocutáneo

Las Figuras 2– 4 muestran la progresión de la respuesta clínica de un Sarcoide fibroblástico al tratamiento con toglato de tigilanol. La Figura 2A muestra el CCE antes del tratamiento, mientras que la Figura 2B es la sección histológica obtenida 2 semanas antes del tratamiento que confirmó un carcinoma de células escamosas. En un plazo de 24 horas, la hinchazón e inflamación en la lesión y el tejido circundante hicieron evidente el punto de tratamiento (Figuras 2C, D). Nótese también la colocación de la sonda de irrigación ocular en el párpado superior en la Figura 2C. El día 3 se había producido necrosis hemorrágica de la masa tumoral acompañada de la secreción de exudado (Figura 2E), con un área circunscrita y ennegrecida y formación de escara, más visible el día 4 (Figura 2F):

Se produjo una demarcación adicional de la masa tumoral necrótica a lo largo de los 4 días siguientes (Figura 3A, día 8). El día 16, tras una ligera sedación y ligera presión manual sobre la escara, la masa se desprendió completamente (Figuras 3B, C). La herida expuesta se llenó rápidamente con tejido de granulación a lo largo de los 3 días posteriores, y el día 19 la herida había reducido su tamaño (Figuras 3D, E) en comparación con el día 16 (Figura 3C). A lo largo de este periodo se continuó la administración de AINE ocular y oral además de la atropina ocular. El examen del ojo el día 19 reveló que se trataba de un ojo normal, no afectado, con una pupila bien dilatada (Figura 3D) y, a pesar de faltar una pequeña cuña de párpado inferior funcional cerca del canto medial tras la destrucción y desprendimiento del tumor, esto no afectó la capacidad de parpadeo del ojo. El paciente fue dado de alta del hospital el día siguiente y el veterinario responsable se mostró confiado que no requería más medicación. No obstante, se pidió al propietario que monitorizara el paciente y contactara si había evidencias de dolor manifiesto tales como el ojo cerrado, lagrimeo excesivo o blefaroespasma que pudieran indicar desarrollo de uveítis o úlcera corneal. Se realizó una revisión rutinaria 7 días después del alta del hospital y el ojo seguía siendo normal y la herida había cicatrizado más y reducido su tamaño (Figura 3F, día 27). No hubo ningún seguimiento veterinario más hasta el día 73, momento en el que la herida había cicatrizado completamente (Figuras 4A, B). Se programó una revisión de rutina a los 6 meses del tratamiento (día 189) y no había evidencia de reaparición y el ojo era completamente

funcional (Figura 4C). En ese momento tampoco había evidencia de metástasis, ya fuera local o en puntos más distantes del paciente.

Más allá de la reducción de la ingestión de alimento en las primeras 24h y malestar en el punto de tratamiento asociado a la respuesta inflamatoria de los primeros 7 días, el paciente no mostró ningún signo clínico ni comportamental adverso directamente asociado al tratamiento. Se continuó con el lavado diario regular alrededor del tumor necrótico con gasas mojadas con suero fisiológico, el uso de un velo para cabeza para evitar la luz y la administración de las medicaciones oculares para minimizar el malestar asociado a la pérdida inicial de tejido del canto medial y la funcionalidad del párpado así como la posible formación de uveítis (aunque se consideró como posibilidad remota pasado el día 16) hasta que el paciente se dio de alta 20 días después del tratamiento.

DISCUSIÓN

En este estudio preliminar hemos demostrado que un protocolo de tratamiento específico para caballos basado en una dosis reducida de toglato de tigilanol y un régimen de medicación antiinflamatoria concomitante causó la resolución completa, con buenos resultados cosméticos y funcionales de la cicatrización en el punto de tratamiento, de (i) un sarcoide fibroblástico que había reaparecido después de una extirpación quirúrgica 4 meses antes y (ii) un CCE periocular de crecimiento rápido.

Nuestro objetivo primario al desarrollar este protocolo era la preocupación de la probabilidad de que los caballos fueran más sensibles a la respuesta inflamatoria aguda inducida por el toglato de tigilanol en el punto de tratamiento en comparación con otras especies en las que se había probado. Esta respuesta inflamatoria, mediada por señalización de citocinas y quimiocinas, es un componente importante del modo de acción multifactorial del fármaco y sirve para aislar la masa tumoral (12) y estimular el reclutamiento de células inmunitarias (5). Sin embargo, si esta respuesta inflamatoria es notoriamente robusta o persiste más tiempo que el requerido para la eficacia del fármaco, puede causar un edema local más extenso y causar la formación de heridas más grandes en el punto de tratamiento tras el desprendimiento del tumor.



FIGURA3| Progresión de la respuesta clínica de un CCE periocular al tratamiento con toglato de tigilanol. (A,B) demarcación clara de la masa necrótica del tumor los días 8 y 16 respectivamente; (C) lecho de la herida expuesto tras una ligera presión manual sobre la escara el día 16; (D,E) el examen del ojo el día 19 mostró que era normal y no estaba afectado, con una pupila bien dilatada; (F) cicatrización del punto en día 27.



FIGURA4 | Progresión de la respuesta clínica de un CCE periocular al tratamiento con toglato de tigilanol. Punto de tratamiento cicatrizado el día 73 (A, B) y el día 189 (C) mostrando la ausencia de reaparición del tumor.

Los resultados descritos aquí demuestran que nuestro protocolo específico para caballos ha sido efectivo en estos dos casos iniciales para el manejo de la respuesta inflamatoria inducida por el fármaco en el punto de tratamiento mediante la combinación de:

- i. Una dosis intratumoral un 30% inferior (0,35 mg de fármaco/cm³ de volumen tumoral) en comparación con la requerida para un tratamiento eficaz de mastocitomas en perros (1, 3) y varias neoplasias en seres humanos (4); y
- ii. Un régimen de medicación antiinflamatoria no esteroide (AINE) administrada durante el tratamiento y en los días posteriores.

En cuanto a la dosificación, resulta interesante que a pesar de una dosis un 30% inferior de toglato de tigilanol por unidad de volumen tumoral, la progresión y tempo de los eventos clínicos importantes asociados al modo de acción del toglato de tigilanol en la destrucción del tumor y la resolución posterior de la herida (en concreto la inducción de la respuesta inflamatoria aguda, necrosis hemorrágica del tumor y desprendimiento del tumor) en estos casos equinos fueran muy similares a los descritos previamente en el tratamiento de tumores caninos y humanos (1, 4). Esto es compatible con el hecho de que los caballos tienen una mayor sensibilidad a los desafíos inflamatorios y umbrales aparentemente inferiores, en comparación con los perros y seres humanos, para la activación de mediadores proinflamatorios clave (tales como IL-1b y TNF-a) inducidos por el toglato de tigilanol y que están implicados en la iniciación temprana y amplificación de las respuestas de fase aguda (10, 11). También proporciona evidencias iniciales para sugerir que las cascadas de señalamiento proinflamatorio transitorias inducidas por y que contribuyen a la eficacia del toglato de tigilanol se consiguen con concentraciones intratumoral del fármaco inferiores en los caballos que en seres humanos y perros.

Es probable que el régimen de medicación antiinflamatoria sea un componente importante del protocolo para (a) controlar la propagación de la respuesta inflamatoria y el desarrollo de edema más allá del punto de tratamiento y áreas vecinas, y (b) contribuya a una resolución más rápida de la cascada inicial de señalización proinflamatoria inducida por el fármaco. Ambos aspectos puede que contribuyan a minimizar el tamaño de las heridas que se forman tras el desprendimiento del tumor. En el caso del CCE periocular, las intervenciones adicionales para manejar la repuesta inflamatoria local, incluyendo la colocación de la sonda de tratamiento ocular, fueron especialmente críticas, no solo para controlar el tamaño de la herida sino también para reducir el dolor en este área sensible y minimizar los riesgos significativos de uveítis y posible pérdida total de la función- Es probable que el éxito del tratamiento en este caso, en la destrucción del tumor que causó solo un pequeño defecto tisular y el mantenimiento de la función del ojo, fuera en gran parte consecuencia de estos elementos adicionales del régimen de tratamiento.

No se registraron reacciones adversas significativas por parte de los veterinarios responsables ni los propietarios tras los tratamientos con toglato de tigilanol. Las heridas que se formaron en los puntos de tratamiento tras el desprendimiento de los tumores se manejaron con intervención y cicatrizaron sin problemas mediante segunda intención. Ambos pacientes exhibieron un letargo mínimo durante las primeras 36 horas después del tratamiento y el malestar en el punto de tratamiento fue aparente durante los primeros 3 a 5 días y seguramente asociado a la respuesta inflamatoria localizada inducida por el fármaco.

En general, hemos demostrado que con el uso del protocolo específico para caballos resumido en este estudio que una dosis intratumoral de toglato de tigilanol causó la resolución completa del tumor diana seguida por la reepitelización completa del punto de tratamiento. Mientras se siguió con la monitorización de ambos pacientes, la ausencia de reaparición del sarcoide fibroblástico agresivo 3 meses después del tratamiento y del CCE periocular de crecimiento rápido 6 meses después de tratamiento es alentadora e indicativa de una probable naturaleza duradera de la respuesta al tratamiento.

Claramente, la relevancia clínica y aplicación de estos resultados están limitadas por el hecho de que tan solo participaron dos caballos en este estudio preliminar. Se han previsto más estudios clínicos basados en este protocolo específico para caballos en el futuro próximo con el objetivo de (a) refinar la dosis y estrategias de administración y (b) establecer la eficacia clínica y la seguridad del toglato de tigilanol en una población de pacientes equinos estadísticamente relevante y representativa. Estos estudios clínicos previstos proporcionarán un mejor conocimiento del uso potencial del fármaco en caballos y apoyarán posibles futuros desarrollos de una opción de tratamiento efectiva para tumores cutáneos equinos.