

Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila

Hospital Provincial General Docente

"Dr. Antonio Luaces Iraola"

Caracterización clínica e histológica de los linfomas no Hodgkin en pacientes
atendidos en el Hospital Provincial de Ciego de Ávila

Tesis en opción al Título de Especialista de Primer Grado en Medicina Interna

Autor: Dr. Enrique González Cossío

Ciego de Ávila
2018

Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila

Hospital Provincial General Docente

"Dr. Antonio Luaces Iraola"

Caracterización clínica e histológica de los linfomas no Hodgkin en pacientes
atendidos en el Hospital Provincial de Ciego de Ávila

Tesis en opción al Título de Especialista de Primer Grado en Medicina Interna

Autor: Dr. Enrique González Cossío
Residente de Medicina Interna

Tutor: Dr. Marcos Noa Arias
Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente

Asesor: Dr. Osvaldo Núñez Morales
Especialista de Primer Grado en Hematología. Profesor Asistente

Ciego de Ávila
2018

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal retrospectivo para describir las características clínicas e histológicas de los linfomas no Hodgkin, así como su incidencia en pacientes atendidos en el Hospital Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila, en el período comprendido entre marzo de 2010 y marzo de 2015, para esto se tomó un control histórico perteneciente a la base de datos del Departamento de Estadística de la institución. El universo de estudio estuvo constituido por los 37 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico e histológico de linfoma no Hodgkin. En el estudio predominaron las edades de la sexta década de la vida, con una media de 59,9 para el sexo masculino (62,2%). De los signos y síntomas se pudo observar un predominio de la fiebre con 22 pacientes seguido de la astenia, sudoración y prurito respectivamente. La mayor incidencia fue la ganglionar y dentro de los linfomas no Hodgkin la categoría de linfomas indolentes prevaleció en casi la mitad de los pacientes. El tipo histológico de Linfomas de células B prevaleció sobre las demás categorías con más de dos tercios de los pacientes. La tasa de incidencia fue de 0,08 por 100 000 en el periodo de estudio.

Palabras clave: LINFOMA NO HODGKIN, HISTOLOGÍA, LINFOMAS DE CÉLULAS B.

ÍNDICE

<i>CONTENIDO</i>	<i>PÁGINAS</i>
▪ INTRODUCCIÓN.....	1
▪ OBJETIVOS.....	4
▪ MARCO TEÓRICO.....	5
▪ MATERIAL Y MÉTODO.....	15
▪ ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	18
▪ CONCLUSIONES.....	23
▪ REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

INTRODUCCIÓN

El linfoma no Hodgkin es un cáncer del tejido linfoide incluido en el sistema inmunológico, comprende una variedad de enfermedades con características histológicas, inmunológicas, genéticas y clínicas diferentes (1). Los linfomas no Hodgkin son, en la actualidad, un problema de salud. Los linfomas difusos B de células grandes representan el 80% del total de los casos; en Cuba constituyen el 30% del total de los pacientes diagnosticados con linfomas anualmente (2).

El Anuario Estadístico de 2017 refiere que las tasas más elevadas de incidencia de cáncer corresponden entre otros a los linfomas como novena causa de incidencia (3), coincidiendo con lo reportado en España en el año 2017, de linfoma no hodgkin la novena causa en incidencia en ambos sexos (4).

Por otra parte, se reporta que en México la incidencia de los linfomas ha aumentado estadísticamente en las últimas décadas, de 2 a 3% por año. Aproximadamente 85% de los casos son linfomas no Hodgkin y 15% corresponde a linfomas de Hodgkin(5). En la India las tasas de incidencia ajustadas por edad para el LNH en hombres y mujeres son 2.9 / 100.000 y 1.5/100.000, respectivamente. Estas son aproximadamente una cuarta parte de las tasas de incidencia registradas en Europa occidental o América del Norte (6).

Los linfomas con la evolución de los tiempos han cambiado su clasificación de acuerdo con su estirpe celular; los conceptos actuales en su diagnóstico de acuerdo con su clasificación celular; presentación clínica, de manera focal o difusa; con predominio linfocítico, de células B o T, de tipo folicular o linfoepiteloides, entre otras, han hecho que su clasificación sea más en esencia acorde a su tipo de celularidad y por ende el tratamiento se ha modificado según el tipo histológico (7).

La genética molecular y la fenotipificación inmunohistoquímica han aportado criterios en el diagnóstico histopatológico de estas lesiones (8). Desde el punto de vista clínico el LNH se manifiesta por el aumento del tamaño de un ganglio linfático o grupo de ellos. La historia natural de la enfermedad (no tratada) lleva a la diseminación a grupos ganglionares vecinos, con afectación de hígado,

bazo y médula sea. Tanto las características clínicas como la respuesta al tratamiento de este tipo de linfoma, son diferentes a la de los procesos linfoproliferativos malignos denominados LNH (9).

Por otro en el linfoma no Hodgkin los pacientes en la mayoría de los casos, no hay una causa conocida e identificable. Existe un incremento de la incidencia con la edad. Por otra parte, hay una serie de circunstancias o enfermedades que pueden predisponer al desarrollo esta entidad (10).

La extensión de la enfermedad puede ser variable, así como la afectación visceral, siendo útil la clasificación TNM para el estadiaje de los pacientes con micosis fungoide (y TNM para linfomas cutáneos no micosis fungoide). De cara a comprender la clínica, evolución y planificar el tratamiento de los linfomas es necesario entender el origen y el comportamiento de las células T en esta enfermedad (11). El pronóstico de los linfomas no Hodgkin varía según su tipo histológico, su presentación y agresividad, que de acuerdo con su agresividad se consideran indolentes, agresivos y muy agresivos (12).

En 1993 se publicó el llamado "Índice Pronóstico Internacional utilizando los datos de un gran número de pacientes con diagnóstico similares en estadio y medicamentos, basados en edad, modo de presentación, deshidrogenada láctica sérica (LDH), número de sitios de afección extra nodular, así como su estadio. Incluso con las nuevas tecnologías de estudio genético del ADN, haciendo una presentación celular con diferentes representaciones como, por ejemplo, los linfomas de células B con células grandes y difusas, divididas en células B con centro germinal y las de tipo celular B activadas, ambas tienen diferente comportamiento de la enfermedad (13).

Las nuevas clasificaciones basadas en genética, biología, genoma y la alta tecnología en el diagnóstico de las enfermedades, han logrado el desarrollo de terapias específicas que pueden ser utilizadas en pacientes con anticuerpos y antígenos específicos. La administración de estos nuevos agentes de quimioterapia contra esos antígenos, solos o en combinaciones de terapia biológica específica optimiza su actividad con reducida dependencia y mayor toxicidad (14).

El linfoma no Hodgkin es una neoplasia que proviene de células linfocitarias con una amplia variabilidad de presentación clínica e histológica (14), por lo que es de interés científico realizar un estudio sobre el tema que permita orientar e identificar la enfermedad, debido a la carencia de información sobre esta enfermedad en el Hospital Provincial General Docente Dr Antonio Luaces Iraola de Ciego de Ávila, que contribuya a la docencia y la asistencia médica.

Todo lo anterior expuesto se sintetiza en el siguiente problema científico: se desconocen las características clínicas e histológicas de los linfomas no Hodgkin, así como su incidencia en pacientes atendidos en el Hospital Provincial Docente “Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Describir las características clínicas e histológicas de los linfomas No Hodgkin así como su incidencia en pacientes atendidos en el Hospital Provincial Docente “Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila, en el período comprendido entre marzo del 2010 y marzo del 2015.

Objetivos específicos:

1. Caracterizar la muestra según variables de edad y sexo.
2. Identificar los signos y síntomas al debut en la población de estudio.
3. Describir los tipos y categorías del linfoma no Hodgkin según la variedad histológica encontrada en la muestra de estudio.
4. Determinar la incidencia de la enfermedad en el Hospital Provincial Docente “Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

MARCO TEÓRICO

En 1832 Thomas Hodgkin describió las características clínicas y anatómicas de siete pacientes con tumores de las glándulas absorbentes y el bazo. Desde entonces se han realizado diferentes intentos para logra una mejor definición y clasificación de los linfomas. En 1858 Virchowv introdujo el nombre de Linfoma y en 1863 el de linfosarcoma para calificar a las enfermedades malignas que comprometían de forma primaria a los ganglios linfáticos, el bazo y la médula ósea y en 1871 Billroth usó por primera vez el término de linfoma maligno para referirse a estas neoplasias (15,16).

No es hasta la primera mitad del Siglo XX que los linfomas malignos pueden dividirse en dos grandes grupos, debido al descubrimiento de la célula de Reed Stenberg como definitoria de Linfoma de Hodgkin. Es a partir de ese momento que se establecen las dos categorías de Linfomas: Linfomas No Hodgkin (LNH) y Enfermedad de Hodgkin con características distintivas en cada uno de ellos (16).

Posteriormente se establece la primera clasificación de los Linfomas No Hodgkin, realizada en 1966 por Henry Rappaport al clasificar a dichas neoplasias teniendo en cuenta el patrón de distribución celular, las características citológicas y el grado de diferenciación (16). Hay muchas formas de clasificarlos, aunque en esta investigación se escogió la clasificación de linfomas de la Organización Mundial de la Salud(OMS) (17).

Las Sociedades Americana y Europea de Hematopatología, con participación adicional de un numeroso grupo de hematólogos y oncólogos de todo el mundo han llevado a cabo una tarea de reedición de las entidades descritas en la Clasificación REAL de 1994(18), dando así lugar a la Clasificación de la OMS (17). Esta nueva clasificación incluye también las leucemias, extendiendo de esta forma el consenso a todo el campo de los tumores de origen hemopoyético.

La integración de datos genéticos y moleculares ha permitido validar muchas de las entidades propuestas y al mismo tiempo matizar algunos aspectos, reconociendo también el valor práctico y potencial de marcadores moleculares

para prever la conducta clínica y respuesta al tratamiento de las neoplasias hematológicas (19).

El valor potencial de estos marcadores moleculares modificará a medio plazo nuestra forma de estudiar y tratar los linfomas y leucemias. En el año 2016 la clasificación de la OMS (17) fue actualizada, recogiendo las aportaciones y los acuerdos de la comunidad científica y los progresos generados en el diagnóstico y tratamiento de linfomas y leucemias en conjunto con la clasificación de la REAL (18).

Clasificación

En la actualidad, la clasificación de los linfomas según la OMS/REAL más práctica se muestra a continuación (17,18-20):

I. Linfomas indolentes (bajo riesgo):

A) Linfomas de células B.

Leucemia linfocítica crónica/ Linfoma linfocítico pequeño, linfoma linfoplasmocítico/Macroglobulinemia de Waldenström, leucemia de tricoleucocitos, linfoma esplénico de zona marginal, linfoma B marginal extraganglionar (Linfoma MALT) ganglionar, linfoma folicular grado I y II(18-20).

B) Linfomas de células T.

Leucemia linfocítica de células grandes granulares tipo T y NK, micosis fungoide/Síndrome de Sezary, leucemia/Linfoma T del adulto (HTLV1) crónica o quiescente (18-20).

II. Linfomas agresivos (riesgo intermedio):

A) Linfomas de células B.

Leucemia prolinfocítica B, plasmocitoma/Mieloma Múltiple, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células grandes B, linfoma B mediastínico de células grandes, linfoma Burkitt-like (18-20).

B) Linfoma de células T.

Leucemia prolinfocítica T, linfoma T periférico inespecífico, linfoma angioinmunoblastico, linfoma intestinal de células T, linfoma anaplastico de células grandes (tipo T y nulo) (18).

III. Linfomas muy agresivos (alto riesgo):

A) Linfomas de células B.

Leucemia/Linfoma linfoblastico B, linfoma de Burkitt, linfoma de células T, leucemia/Linfoma linfoblastico T, leucemia/Linfoma T del adulto (18-20).

Causas y factores de riesgo

En la mayoría de los pacientes, no hay una causa conocida e identificable. Existe un incremento de la incidencia con la edad. Por otra parte, hay una serie de circunstancias o enfermedades que pueden predisponer al desarrollo de un Linfoma no Hodgkin (21).

Entre estas situaciones predisponentes se encuentra: los tratamientos previos con agentes inmunosupresores, quimioterapia, radioterapia o trasplante de órganos.

También se han asociado a algunas infecciones como la provocada por el virus HIV-1, HTLV-I, infecciones por Epstein-Barr, hepatitis C, *Borrelia burdorferi*, o a enfermedades del tejido conectivo como Lupus eritematoso, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, crioglobulinemia mixta e incluso a determinadas enfermedades gastrointestinales como la enfermedad de Crohn o gastritis crónica por *Helicobacter pylori* a algunos tipos especiales de linfomas gástricos. Hay evidencia de riesgo entre personal expuesto a plaguicidas (21).

Clínica. Síntomas y signos

La sintomatología puede ser muy variada y dependerá del subtipo histológico concreto, la rapidez de crecimiento del tumor, la localización inicial, la edad del paciente y sus circunstancias particulares. En más de dos tercios de los pacientes, el linfoma no Hodgkin se presenta como un ganglio aumentado de tamaño, palpable (linfadenopatía). No todo ganglio aumentado de tamaño y palpable es un linfoma (20,21).

En un 40% de los casos los pacientes con linfoma no Hodgkin presentan síntomas generales como fiebre, pérdida de peso o sudoración profusa y que no son explicables por otras causas. Cuando la fiebre es mayor de 38°, la pérdida de peso de más del 10%, se denominan síntomas B y van a ser factores pronósticos importantes. Estos síntomas B están presentes en el 47% de los linfomas agresivos y en menos del 25% de pacientes con linfoma indolente (20,21).

En menos del 10% de los pacientes se presentan astenia, anorexia, malestar general o prurito. Otro tipo de síntomas locales, como cefalea, tos, dificultad para respirar, dolor óseo o abdominal pueden indicar afectación a esos niveles de la enfermedad. La mayoría de los pacientes comienzan con ganglios palpables. Es deseable siempre tener una biopsia ganglionar al diagnóstico, porque de este va a depender el tratamiento y pronóstico (20,21).

A veces, hace falta re-biopsiar cuando se produce una recaída, para estar seguro de que el paciente tiene el mismo tipo de linfoma o se ha transformado a otras formas histológicas. El tamaño mínimo para recomendar una biopsia debe ser de 1 cm. Sobre la rentabilidad de la biopsia, influirán también otras características como la textura del ganglio, su localización o persistencia durante más de cuatro semanas. Otros aspectos clínicos deben tenerse en cuenta, como la fiebre, sudoración o pérdida de peso inexplicables por otras causas (20,21).

Diagnóstico

El diagnóstico vendrá dado por el estudio histológico del tumor (biopsia). En general el diagnóstico correcto, salvo localizaciones extranodales, vendrá del estudio de un ganglio linfático (10,11).

Puede que, en ocasiones, más raras, se pueda hacer por una punción aspiración con aguja fina (PAAF) (10).

A veces, se precisa de la ayuda de un estudio radiológico para guiar la PAAF porque el ganglio se encuentre muy profundo o bien incluso recurrir a laparotomía o laparoscopia para obtener la biopsia. Se suele precisar estudios inmunológicos, citogenéticos o moleculares para completar el diagnóstico o disponer de un pronóstico adecuado. En general, para este tipo de estudios se

precisa de un ganglio completo y puede que el material obtenido por PAAF resulte insuficiente para ellos. Otro tipo de pruebas diagnósticas son (10,11,20,21):

- Biopsia de médula ósea obtenida por la inserción de una aguja en el hueso de la cadera o del esternón y su estudio por un patólogo. La médula ósea se encuentra infiltrada en el 30% al 50% de todos los linfomas no Hodgkin. Su infiltración es más frecuente encontrarla entre los linfomas indolentes o de bajo grado, entre el 40-90% y es del 18% al 36% entre los linfomas agresivos (23).
- Estudio completo de sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas), bioquímica general con LDH, calcio y función renal (creatinina).
- Estudios de imagen (24):

Radiografía simple de tórax: se pueden observar áreas de consolidación, masas o nódulos. También se puede ver afectación de los ganglios del mediastino (masa mediastínica), y ocasionalmente afectación pleural.

TAC toraco-abdominal y pélvico. El estudio se basa en una serie de imágenes tomadas cada poco centímetro por una máquina de rayos X y que se reconstruyen en un ordenador. Ello nos dará una visión global de la extensión de la enfermedad y la posible afectación o no de órganos como hígado, tracto gastrointestinal o genitourinario (24).

Otros estudios se podrán efectuar en función de la sintomatología del paciente o la localización del tumor, por ejemplo, estudio mediante resonancia magnética nuclear del sistema nervioso central cuando existan síntomas o signos neurológicos o que por la determinada histología del linfoma presente un alto riesgo de diseminación al sistema nervioso central. Es posible que, en estos casos, se precise también un estudio del líquido cefalorraquídeo que obtendremos mediante una punción con aguja fina en la parte inferior de la columna vertebral (punción lumbar) (10).

El estudio óseo no es una práctica rutinaria, pero se realizarán ante la presencia de dolor óseo o sospecha de fractura patológica. La mayoría de las lesiones óseas serán osteolíticas, en contraste con las provocadas por el linfoma de Hodgkin que son predominantemente osteoblásticas (10).

Sobre la utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) hay más controversia. Parece ser más sensible que la TAC para detectar enfermedad, aunque existe disparidad por tipos histológicos, presenta falsos positivos, (captaciones en zonas donde no hay tumor) puede tener un papel importante en la confirmación de la respuesta completa en linfomas agresivos. En otro tipo de linfomas, indolentes, su papel es limitado y está por determinar. Además, existe una accesibilidad actualmente limitada (24).

Tipos de linfomas no Hodgkin

Hay diversas clasificaciones de los linfomas no Hodgkin. Se dividen de acuerdo a su pronóstico, ligado fundamentalmente a su crecimiento tumoral (10, 20). Los linfomas indolentes o de bajo grado de malignidad, con un curso clínico habitualmente lento con una supervivencia media esperada de años, aunque no curables en estadios avanzados, se presentan en general con afectación ganglionar progresiva (10).

Por otra parte, se encontró que, a los linfomas llamados agresivos, con una historia natural más recortada en el tiempo, de crecimiento más rápido y que si no se tratan acaban con la vida del paciente en pocos meses. A diferencia de los linfomas indolentes, pueden llegar a curarse incluso en estadios avanzados (10,20,21).

Por último, se pueden identificar los linfomas no Hodgkin de muy alto grado de malignidad, en los que el paciente sin tratamiento muere en semanas.

La clasificación de los linfomas no Hodgkin ha sido uno de los problemas más difíciles de resolver, por una parte, hay una gran cantidad de variedades inmunofenotípicas y por otro, se han reconocido nuevas entidades con el paso del tiempo, por ello disponer de una clasificación que de satisfacción a todos es casi imposible (10).

A continuación, se expone la llamada clasificación de la REAL, actualizada por expertos patólogos europeos y norteamericanos, que reconoce tres categorías basándose en la morfología y la estirpe celular: neoplasias de células B, neoplasias de células T y células NK (17,18).

Neoplasias de células B (17,18):

1. Neoplasia precursora de células B: leucemia linfoblástica precursora aguda de células B (y linfoma linfoblástico precursor de células B (LBL, por sus siglas en inglés) (17,18).

2. Neoplasia periférica de células B:

- Leucemia linfocítica crónica de células B y linfoma linfocítico pequeño de células B, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma/inmunocitoma linfoplasmacítico, linfoma de células de manto, linfoma folicular, linfoma extranodal de zona marginal de células B de tipo (MALT) tejido linfático relacionado con la mucosa, linfoma nodal de zona marginal de células B (de células B $\pm$ monocitoide), linfoma esplénico de zona marginal (linfocitos $\pm$ vellosos), leucemia de células pilosas, plasmacitoma y Mieloma de células plasmáticas, linfoma de células B grandes difusas, linfoma de Burkitt (17,18).

3. Neoplasias de células T y NK (17,18):

- Neoplasia precursora de células T: leucemia linfoblástica aguda precursora de células T y LBL.

- Neoplasias de células NK y células T periféricas:

Leucemia linfocítica y leucemia prolinfocítica crónicas de células T, leucemia linfocítica granular de células T. Micosis fungoides y síndrome de Sezary. Linfoma periférico de célula T, sin alguna otra caracterización. Linfoma hepatoesplénico de células T gamma y delta. Linfoma de apariencia paniculítica subcutáneo de células T. Linfoma angioinmunoblástico de células T. Linfoma extranodal de células T y de células MN, tipo nasal. Linfoma intestinal de células T, de tipo enteropático. Linfoma y leucemia de células T en adultos (virus linfótropo T humano [HTLV] 1+). Linfoma anaplastico de células grandes, tipo sistémica primario. Linfoma anaplastico de células grandes, tipo cutáneo primario. Leucemia agresiva de células NK (25).

Factores pronósticos

Hay distintos índices pronósticos dependiendo del subtipo histológico concreto. El linfoma folicular constituye el 20% de todos los linfomas no Hodgkin y el 70% de los llamados linfomas indolentes (26,27).

Existe para este linfoma un llamado Índice Pronóstico Internacional para el Linfoma Folicular (FLIPI) con cinco factores de riesgo que son la edad (< 60 vs > 60 años), LDH sérica (normal vs aumentada), estadio I o II (iniciales) vs III o IV (avanzados), concentración de hemoglobina (>12 gr/dL vs < 12 gr/dL), y número de regiones ganglionares afectadas (< 4 vs > 4) (26).

El linfoma difuso de células grandes B es el más común de los linfomas no Hodgkin y constituye el 30% del total de linfomas malignos diagnosticados. También hay un Índice Pronóstico Internacional con cinco factores de riesgo para supervivencia global: edad, también en relación a 60 años, LDH elevada o no, estadio avanzados o iniciales, afectación extraganglionar (0 o 1 vs 2-4) y estado general (0 o 1 vs 2-4) (26-28).

Tratamiento

Como en otras áreas de la Oncología hay varios tratamientos disponibles. El tipo de tratamiento dependerá del estadio y del subtipo histológico concreto. Comentamos brevemente alguna línea básica de actuación (16-18,31).

Tratamiento del linfoma indolente o de bajo grado de malignidad:

Como hemos comentado con anterioridad, la supervivencia media esperada en este tipo de linfomas se mide en años.

Estadio I y II:

Sólo el 15-30% de los pacientes se presentan en estadios iniciales. Por ello, los hay limitados estudios en los que fundamentar el tratamiento.

En estos estadios se puede considerar adecuado el tratamiento con radioterapia hasta 40 Gy o bien la quimio-radioterapia con combinaciones CVP o CHOP con radioterapia de campo afecto. Con esto se consiguen supervivencia a 10 años superiores al 60% (32).

Estadios III y IV

El tratamiento en estos estadios puede variar desde la observación expectante sin tratamiento activo, quimioterapia, radioterapia o terapias biológicas con anticuerpos monoclonales (Rituximab) o la radioinmunoterapia (8,11,13).

La decisión debe basarse en el crecimiento tumoral, síntomas del paciente, citopenias importantes debidas a infiltración de la médula ósea, hiperesplenismo o anemia hemolítica, factores pronósticos adversos, edad, subtipo histológico y decisión compartida con el paciente informado (33).

Hay que saber que puede ocurrir una transformación desde el linfoma folicular a histología más agresiva, alrededor de un 5-10%/año, lo que puede hacer necesario repetir biopsia del ganglio en función de la evolución de la enfermedad. En el momento actual, el llamado trasplante de células hematopoyéticas no está indicado en pacientes como primera línea de tratamiento (34).

Se coincide en que sería altamente recomendable la participación del paciente con linfoma indolente en ensayos clínicos que ayuden a avanzar en el conocimiento de esta enfermedad (34).

Tratamiento del linfoma no Hodgkin agresivo

El tratamiento en cualquier estadio que se encuentre va dirigido a curar al enfermo.

Estadios iniciales

Así se presentan menos del 20% de los pacientes. En esta situación encuadramos los pacientes en estadio I o II. El tratamiento se basa en quimioterapia tipo CHOP-Rituximab, por tres ciclos, generalmente seguido de radioterapia de campo afecto (32,34-36).

En casos sin factores pronósticos desfavorables, sin enfermedad voluminosa y respuesta completa a la quimioterapia se podría plantear evitar la radioterapia, llegando a 6 ciclos de quimioterapia (37).

Estadios avanzados

El tratamiento estándar es el régimen CHOP o similares y Rituximab, en general durante 6 ciclos. No se recomiendan altas dosis de quimioterapia en primera línea de tratamiento fuera de un ensayo clínico. En recaídas sensibles a quimioterapia, se deberá plantear la posibilidad de altas dosis de quimioterapia y re infusión de células hematopoyéticas. En esta decisión, se debe tener en cuenta circunstancias personales, como la edad y estado general del paciente para recomendar las altas dosis (32,34-36).

Los linfomas de muy alto grado de malignidad, como el linfoma de Burkitt o linfoblástico, precisan tratamientos específicos y muy complicados que deberían ser explicados en detalle por el oncólogo responsable (37-39).

El manejo terapéutico con medicamentos oncológicos dirigidos al tratamiento de los linfomas ha mejorado acorde con la nueva clasificación, logrando resultados de remisión de las lesiones con menor número de ciclos de quimioterapia y mejor sobrevida de los pacientes, previniendo recurrencias y efectuando la cura de los mismos en varios de los casos.

En la actualidad, la evolución en el diagnóstico de actividad tumoral de los linfomas, en aparente remisión, el advenimiento de la Tomografía Computarizada y Medicina Nuclear, permiten identificar lesiones pequeñas con actividad tumoral, que permiten la identificación de actividad tumoral, aun en lesiones pequeñas, que pueden pasar desapercibidas o subvaloradas.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal retrospectivo en el Hospital Provincial Docente “Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila, en el período comprendido entre marzo del 2010 y marzo del 2015.

Universo y muestra

El universo de estudio estuvo constituido por los 37 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma No Hodgkin que cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes de ambos sexos con diagnóstico clínico e histológico de linfoma No Hodgkin.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con historias clínicas incompletas.

Procedimientos

Para el diagnóstico histológico de linfoma No Hodgkin se tuvo en cuenta la clasificación Organización Mundial de la Salud (40).

Se revisaron las historias clínicas y la base de datos de libro de reportes de cáncer pertenecientes al departamento de anatomía patológica de la institución de estudio. Para efectuar la investigación fue imprescindible la cooperación de los especialistas en hematología y anatomía patológica que brindan su asistencia médica a este tipo de pacientes; cada uno de estos especialistas aportó la relación que posee de sus pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin, y con la previa autorización del Jefe de Estadísticas del centro se revisaron la historia clínica de cada paciente que cumplía con los criterios de inclusión.

Definición operacional de las variables.

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Edad	Cuantitativa continua	Valores de tendencia central y dispersión.	Según años cumplidos	Valores de edad según Media y desviación típica
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino	Según sexo biológico	Número y porcentaje según grupos de edades
Signos y Síntomas.	Cualitativa nominal politómica	Fiebre. Sudoración profusa. Astenia. Prurito. Eritrodermia. Petequias. Palidez. Tos. Disnea. Pérdida de peso. Disfagia.	Según síntomas referidos por el paciente.	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Localización	Cualitativa nominal politómica	Ganglionar. Intestinal. Mediastinal.	Según localización de referencia	Número y porcentaje según categoría de

		Cutáneo.	del linfoma.	pertenencia
Categoría de Linfomas no Hodgkin.	Cualitativa nominal politómica	Linfomas indolentes. Linfoma agresivo. Linfomas muy agresivos.	Según los tipos de células (histológico).	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Tipo de Linfomas no Hodgkin	Cualitativa nominal politómica	Linfomas de células B. Linfomas de células T.	Según los tipos de células (histológico) teniendo en cuenta la clasificación de la OMS/REAL.	Número y porcentaje según categoría de pertenencia

Plan de análisis de los resultados

Se confeccionó una base de datos en el programa Excel para sintetizar toda la información y fue resumida en frecuencias absolutas y porcentajes. Para el análisis de las variables clínico-histológicas se utilizó la estadística descriptiva.

Para determinar la incidencia de la enfermedad en la población de estudio se trabajó con la siguiente fórmula:

Nota: TI (Tasa de Incidencia)

$$TI = \frac{\text{Casos de linfoma no Hodgkin (en un lugar y tiempo dado)}}{\text{Total de personas mayores de 18 años (en un lugar y tiempo dado)}}$$

Total de personas mayores de 18 años (en un lugar y tiempo dado)

Para determinar la tasa de incidencia se tomó el universo de estudio (37), se dividió entre el número de pacientes egresados (416 400) registrados en el movimiento hospitalario del Servicio de Medicina Interna en el período de estudio.

Aspectos éticos

La investigación se realizó conforme a los principios éticos para las investigaciones biomédicas en seres humanos establecidas en la declaración de Helsinki, Finlandia, octubre 2000. La información se obtuvo a través de la revisión de las historias clínicas de cada paciente.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

Tabla 1. Pacientes con linfomas no Hodgkin según sexo y edad. Ciego de Ávila. 2018.

Sexo	N	%	Edad			
			Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
Masculino	23	62,2	59,9	14,2	25	85
Femenino	14	37,8	53,2	10,5	24	67
Total	37	100,0	56,5	12,3	24	85

La tabla 1 muestra la distribución de los pacientes según la edad y el sexo de pertenencia.

Se pudo observar que predominó el sexo masculino con 23 (62,2%) participantes, mientras que el sexo femenino estuvo representado por 14 (37,8%) féminas, del total de 37 participantes que conforman el objeto de estudio. La media de edades general fue de 56,5 años con una desviación típica de 12,3 años, valores extremos de 24 y 85 años y predominio de los masculinos que se comportó ligeramente superior a la media general con 59,9 años, muy diferente sucedió en las féminas donde su media fue inferior a la media general con 53,2 años.

En un estudio similar realizado por Cano Muñoz (42), se obtuvieron resultados de 167 pacientes, 101 del sexo masculino y 66 del sexo femenino. Según la clasificación por grupos de edad, la mayor incidencia se presenta entre la sexta y séptima décadas de la vida con 31 y 27 casos, respectivamente, un pico de 30 pacientes en la tercera década.

Tabla 2. Pacientes según signos y síntomas del linfoma No Hodgkin. Ciego de Ávila. 2018.

Signos y síntomas n=37	No.	%
Fiebre	22	59,5
Astenia	21	56,8
Prurito	13	35,1
Pérdida de peso	9	24,3
Sudoraciones	15	40,5
Petequias	3	8,1
Palidez	5	13,5

La tabla 2 muestra la distribución de los pacientes según signos y síntomas.

Dentro de la variable de signos y síntomas se pudo observar un predominio de la fiebre con 22 pacientes que representa el 59,5% de la muestra en estudio, seguido de la astenia con 21 pacientes (56,8 %). Cabe destacar que las sudoraciones la presentaron 15 pacientes (40,5%) y el prurito 13 pacientes (35,1%).

La bibliografía refiere que la sintomatología puede ser muy variada y dependerá del subtipo histológico concreto, la rapidez de crecimiento del tumor, la localización inicial, la edad del paciente y sus circunstancias particulares. En un 40% de los casos los pacientes con linfoma no Hodgkin presentan síntomas generales como fiebre, pérdida de peso o sudoración profusa y que no son explicables por otras causas (43,44).

Cuando la fiebre es mayor de 38°, la pérdida de peso de más del 10%, se denominan síntomas B y van a ser factores pronósticos importantes. Estos síntomas B están presentes en el 47% de los linfomas agresivos y en menos del 25% de pacientes con linfoma indolente. En menos del 10% de los pacientes se presentan astenia, anorexia, malestar general o prurito. Otro tipo

de síntomas locales, como cefalea, tos, dificultad para respirar, dolor óseo o abdominal pueden indicar afectación a esos niveles de la enfermedad (44).

Mejía y colaboradores(cols) reportaron que el 65.9% de los pacientes con LNH no presentaron sintomatología alguna, y el síntoma más frecuente fue la pérdida de peso (14).

Tabla 3. Linfoma No Hodgkin según su localización y número de pacientes. Ciego de Ávila. 2018.

Localización	No.	%
Ganglionar	22	59,4
Intestinal	8	21,7
Mediastinal	5	13,5
Cutáneo	2	5,4
Total	37	100

Como se observa en la tabla 3 la localización que predominó fue la ganglionar en 22 pacientes que representa el 59,4%, que coincide con los resultados de Mejía y cols (14).

Por otra parte, en la bibliografía consultada se refiere que los linfomas no Hodgkin ganglionares en su mayoría son linfomas B y se dice que la incidencia aumenta significativamente con la edad (43).

Tabla 4. Pacientes según categoría de linfomas no Hodgkin y sexo de pertenencia. Ciego de Ávila. 2018.

Categoría de Linfomas no Hodgkin.	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino			
	No.	%	No.	%	No.	%
Linfomas indolentes	12	52,2	7	50,0	19	51,4
Linfomas agresivos	9	39,1	3	21,4	12	32,4
Linfomas muy agresivos	2	8,7	4	28,6	6	16,2
Total	23	100,0	14	100,0	37	100,0

La tabla 4 muestra la distribución de participantes según la categoría de linfomas no Hodgkin y sexo de pertenencia.

Se pudo observar, con respecto a la categoría, predominó la de linfomas indolentes con 19 (51,4%) pacientes del total y con mayor incidencia en el sexo masculino con 12 (52,2%), seguido de los linfomas agresivos con 12 (32,4%) y el sexo masculino con 9 pacientes (39,1%).

En un estudio sobre enfermedades oncoproliferativas hematológicas, realizado en Villa Clara por la Dra. Álvarez Luna (43), se reporta un predominio del sexo masculino en los pacientes del estudio, lo que coincide con lo descrito en el Anuario Estadístico de Salud en Cuba (3) y corresponde además con otras publicaciones consultadas del tema (14,36,37,45).

Tabla 5. Pacientes según categorías y tipos de linfomas no Hodgkin. Ciego de Ávila. 2018.

Categorías de Linfomas no Hodgkin.	Tipos de Linfomas no Hodgkin				Total	
	Linfomas de células B		Linfomas de células T			
	No.	%	No.	%	No.	%
Linfomas indolentes	18	62,1	0	0,0	18	48,6
Linfoma agresivos	11	37,9	2	28,6	13	35,1
Linfomas muy agresivos	0	0,0	5	71,4	5	13,5
Total	29	100,0	7	100,0	37	100,0

La tabla 5 muestra la distribución de pacientes según la categorías y tipos de linfomas no Hodgkin y su incidencia.

Se pudo observar, referente a la categoría de linfomas que estos tuvieron un predominio en el tipo de linfomas de células B, con 29 pacientes, de ellos predominó la categoría de linfomas indolentes con 18 pacientes que representa el 62,1%, seguido de la categoría de linfomas agresivos con 11 pacientes (37,9%).

El linfoma de células B es el más común de los linfomas no Hodgkin y constituye el 30% del total de linfomas indolentes diagnosticados (44,45).

La tasa de incidencia de linfoma no Hodgkin encontrada en la investigación fue de 0,08 en el Hospital Provincial General Docente Dr. Antonio Luaces Iraola de Ciego de Ávila.

Cabe destacar que este estudio presentó limitaciones en la búsqueda de los datos debido a que algunas historias clínicas no se encontraron para su revisión por el investigador, lo cual pudiera influir en el número de casos y por ende en la tasa de incidencia de la enfermedad.

No obstante, las características clínicas descritas en las historias clínicas estudiadas corroboradas por histología permiten la orientación hacia la identificación de la enfermedad.

CONCLUSIONES

En el estudio predominaron los pacientes masculinos de la sexta década de la vida. Los signos y síntomas de mayor frecuencia fueron la fiebre, astenia, sudoraciones y prurito con una representación ganglionar como la localización predominante. Dentro de los linfomas no Hodgkin la categoría de indolentes prevalecieron en casi la mitad de los pacientes de forma general. Igualmente, el tipo histológico de Linfomas de células B predominó sobre las demás categorías con más de dos tercios de los pacientes. La tasa de incidencia de la enfermedad fue de 0.08 por 100 000 en el periodo de estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabrera Pérez C, Santana Álvarez J, Rodríguez Bencomo D, Olivera Moran O, Miranda Ramos MA. Linfoma no Hodgkin con infiltración ocular: a propósito de un caso. AMC [Internet]. Abr 2016[citado 23 Oct 2018]; 20(2): 212-218. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552016000200014&lng=es
2. Gómez Margolles Y, García Sánchez D, Trujillo Azcuaga L. Supervivencia de los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso B de células grandes. Acta Med Centro[Internet]. 2017[citado 2 Feb 2018];11(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/844/1046>
3. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de salud 2017[Internet].2018[citado 2 May 2018]:189. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Espa%C3%B1ol-2017-ed-2018.pdf>
4. Sociedad Española de oncología Médica(SEOM). Las cifras del cáncer en España [Internet].2018[citado 2 Abr 2018]:[aprox. 23 p.]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
5. Ron-Guerrero CS, Ron-Magaña AL, Medina-Palacios CL, López-Flores F. Epidemiología de los linfomas del Centro Estatal de Cancerología de Nayarit. Rev Hematol[Internet].2015[citado 23 Jun 2017]; 16(2):109-114. Disponible en: http://revistasmedicasmexicanas.com.mx/nieto/Hematologia/2015/abr-jun/epidemiologia_linfomas.pdf
6. Nair R, Arora N, Mallath MK. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma in India. Oncol[Internet].2016[citado 31 Dic 2016]; 91(Suppl. 1): 18-25. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/PDF/447577>

7. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol[Internet].2014[citado 23 Jun 2017]; 89(8): 837-851. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.23756>
8. Coiffier B, Lepage E. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2012; 346: 235.
9. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease Discovery. Blood. 2010; 112: 4384-99.
10. Wagner Johnston ND. Linfoma No Hodgkiniano. Manual Washington de Oncología. 3ra ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
11. Flinn IW, Van der Jagt R, Kahl BS. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood. 2014; 123:2944-2952.
12. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2011 Nov;86(11):928-48.
13. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label multicenter, randomized, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013;381(9873):1203-1210.
14. Mejía Freire S, Molina Calderón A, Duque Proaño G, Arias Maldonado F. Características Clínicas, Demográficas e Histopatológicas de Pacientes con Diagnóstico de Linfoma no Hodgkin. Rev Méd HJCA[Internet].2015[citado 2 Mar 2018]; 7(3): 230-235. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Galo_Duque/publication/305057099_ESTUDIO_DESCRIPTORIO_CARACTERISTICAS_CLINICAS_DEMOGRAFICAS_E_HISTOPATOLOGICAS_DE_PACIENTES_CON_DIAGNOSTICO_DE_LINFOMA_NO_HODGKIN/links/5859d79608aeabd9a58b4de1/ESTUDIO-DESCRIPTORIO-CARACTERISTICAS-CLINICAS-DEMOGRAFICAS-E-HISTOPATOLOGICAS-DE-PACIENTES-CON-DIAGNOSTICO-DE-LINFOMA-NO-HODGKIN.pdf

15. Glenny RL. Características clínicas, epidemiológicas y respuesta al tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin, Hospital Nacional Dos de mayo 2004-2011, Lima, Perú. Rev Med Carrionica[Internet].2017[citado 14 Feb 2018];4(1):[aprox. 126 p.]. Disponible en: <http://cuerpomedico.hdosdemayo.gob.pe/index.php/revistamedicacarrionica/article/viewFile/150/104>
16. Díaz Quiñones JA. Los linfomas como neoplasias hematológicas malignas: algunas reflexiones sobre aspectos éticos y sociales. Gaca Méd Espirit[Internet].2017[citado 2 Feb 2018];6(3):13. Disponible en: <http://www.revvgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/viewFile/943/904>
17. Sorigue M, Sancho JM. La revisión de 2016 de la clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides: la visión del clínico. Med Clín [Internet]. Jan 2018[citado 23 Abr 2018];150(2):64-66. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/1-s2.0-S0025775317303056/first-page-pdf>
18. Barroso Álvarez MC. Clasificaciones histopatológicas de LOS linfomas. Rev Cubana Oncol[Internet].1999[citado 23 Jun 2016]; 15(1): 67-9. Disponible en: http://www.infomed.sld.cu/revistas/onc/vol15_1_99/onc10199.pdf
19. Muñoz Perurena J, Pérez Román G, Pérez Valiente D, Carnot Uria J. L. N Hodgkin. Servicio Hematología[Internet]. 2015[citado 2 Mar 2016]:[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/lnhameiarreglado.pdf>
20. Roschewski MJ, Wilson WH. Chapter 106: Non-Hodgkin Lymphoma. En: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, editores. Abeloff's Clinical Oncology. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2014.
21. Rodríguez Pichardo R, Romero Aponte B, Ruiz Franco O. Linfoma no Hodgkin en Lima, posible causa infecciosa o posible causa aún se desconoce. Rev Fac Med [Internet]. 2015[citado 23 Mar 2017];1: 63-64. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Rafael_Pichardo-Rodriguez3/publication/307210551_Linfoma_no_Hodgkin_en_Lima_pos

[ible causa infecciosa o posible causa aun se desconoce/links/57c483a908aecd4514155b7f/Linfoma-no-Hodgkin-en-Lima-posible-causa-infecciosa-o-posible-causa-aun-se-desconoce.pdf](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002577531730581X)

22. Freedman AS, Jacobson CA, Mauch P, Aster JC. Chapter 103: Non-Hodgkin's lymphoma. En: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
23. Lakhwani S, Cabello García D, Allende Riera A, Cárdenas Negro C, Raya JM, Hernández García MT. Biopsia de médula ósea en el linfoma de Hodgkin. Comparación con la PET-TC en 65 pacientes. Med Clín[Internet].2018[citado 23 Mar 2018]; 150(3): 104-106.Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002577531730581X>
24. León NG, Vega G, Junco BR, Ballesteros C. Evaluación de la estadificación inicial y la respuesta final al tratamiento de los pacientes con linfoma difuso de célula grande B con la tomografía computarizada de 64 detectores frente a la 18FDG tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada. Med Clín[Internet].2018[citado 23 Mar 2018]:[aprox. 67 p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6553349>
25. Sorigue M, Sancho JM. La revisión de 2016 de la clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides: la visión del clínico. Med Clín [Internet]. Jan 2018[citado 23 Abr 2018];150(2):64-66. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/1-s2.0-S0025775317303056/first-page-pdf>
26. Peng F, Guo L, Yao WK, Zheng Y, Liu Y, Duan XM, et al. [Identificación de factores pronósticos en pacientes con linfoma de células B grandes difuso]. Indian J Pathol Microbiol [Internet]. 2017 [citado 16 Jun 2017];60(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.ijpmonline.org/article.asp?issn=03774929;year=2017;volume=60;issue=1;spage=87;epage=91;aulast=Pen>
27. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, Bellei M, Mattei D, Vitolo U, Morabito F, Martelli M, Brusamolino E, Iannitto E, Zaja F, Cortelazzo S, Rigacci L, Devizzi L, Todeschini G, Santini G, Brugiatelli M, Federico M, Intergruppo

- Italiano Linfomi. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 2014;103(7):2474.
28. Press OW, Unger JM. A phase 2 trail of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I 131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Protocol S9911. *Blood*. 2013; 102: 1606.
29. Wilder RB, Jones D. Long-term results with radiotherapy for stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 51: 1219.
30. Ardeschna KM, Smith P. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013; 362: 516.
31. Majlis A. Linfomas no Hodgkin, biología, clínica y tratamiento. *Contacto Científ [Internet]*. 2015[citado 23 Jun 2017];5(6):[aprox. 9 p.]. Disponible en:
<http://contactocientifico.alemana.cl/ojs/index.php/cc/article/download/323/305>
32. Hiddemann W, Kneba M. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005; 106:3725.
33. Okuyucu K, Alagoz E, Ince S, Ozaydin S, Arslan N. ¿Pueden contribuir los parámetros tumorales metabólicos, establecidos mediante 18F-FDG PET/TC para estadificación primaria, a la estratificación del riesgo de los linfomas del sistema nervioso central, para el tratamiento del paciente como modelo pronóstico? *Rev Esp Med Nuclear Imagen Molecular [Internet]*. 2018[citado 23 Mar 2018];37(1):9-14. Disponible en:
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6267827>
34. López Guillermo A, Bosch Albareda F. Linfomas y otras enfermedades ganglionares. En: Rozman Borstnar C, Cardellach López F. Farreras Rozman. *Medicina Interna*. 18va ed. Barcelona, España: Elsevier España; 2016.

35. Díaz J, Soto K, Ernst D. Excelente respuesta a tratamiento con ABVD en pacientes con linfoma de Hodgkin localizado. Rev Méd Chile[Internet]. 2017[citado 2 Feb 2018];145(5):619-622. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872017000500009&script=sci_arttext
36. Feugier P, Perrot A. Linfomas no Hodgkin: diagnóstico y tratamiento. EMC Tratado de medicina [Internet]. 2012 [citado 20 Jun 2017];16(1):[aprox. 25 p.]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/emc/51-s2.0-S1636541012611398?scrollTo=%23hl0000225>
37. Fuente R, Gutiérrez D, Pedrosa MM, Flota C, Vaquero C. Trombosis focal de vena femoral común: manifestación inicial de linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B. Rev Colomb Cancerol[Internet].2018[citado 23 Mar 2018];22(1):53-56. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5583681.pdf>
38. Beltrán BE, De La Cruz Vargas JA. Características clínicas y sobrevida de los pacientes con linfoma de células grandes B difuso tratados con R-CHOP[Internet].2017[citado 2 Feb 2018]. [aprox. 79 p.]. Disponible en: http://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/urp/1057/Brady_Beltr%C3%A1n.pdf?sequence=1&isAllowed=y
39. Connors JM. Linfoma de hodgkin. En: Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna + Expert Consult [Internet]. 25ta ed. España: Elsevier; 2017.
40. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood [Internet]. May 2016[citado 14 Jun 2017];127(20): 2375-90. Disponible en:
41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/26980727/>
42. Cano Muñoz I. Linfomas, nueva clasificación y tratamiento. Incidencia de las lesiones en el Hospital San José de 1990 a 2004. Correlación clínico-radiológica. An Radiol Méx. 2016; 2:117-136.
43. Alvarez Luna G. Caracterización del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas [Tesis]. Villa Clara: Hospital “Arnaldo Milián Castro; 2017.

44. Ardeshtna KM, Smith P. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013; 362: 516.
45. Gutiérrez CH, Gonzalez XJ, Herrera FC, Zacarías BC, Herrera MA, Gomez D. Trasplante autólogo de células hematopoyéticas en leucemia mieloide aguda. *Rev Hematol Mex* [Internet]. 2014 [citado Abr 2017]; 15. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2014/re143b.pdf>.