



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO**

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA.**

SERVICIO PROFESIONAL QUE PRESENTA

GABRIELA RODRIGUEZ BARRAGÁN

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

ASESOR

M.C. MVZ. NORMA LETICIA ANAYANTZIN

ALVARADO ENRIQUEZ

MORELIA, MICHOACÁN, ENERO DEL 2015.



AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES Y HERMANA

Que sin ellos no podría haber logrado llegar a cumplir este sueño, gracias por sus consejos, su cariño, su apoyo en todo momento y por nunca dejarme sola a pesar de las situaciones que se presentaran, es por ustedes que llegue hasta este paso tan importante por qué parte de llegar hasta aquí es para que ustedes se sientan orgullosos de mí. Gracias por luchar día a día siempre junto a mí y nunca dejar de creer que lo lograría por la confianza que siempre me tuvieron, Gracias.

A MI ESPOSO

Que me apoyo y ayudo en cada momento de este difícil camino, y por sus consejos y colaboración en todo nuestro camino juntos. Gracias.

A MI ASESORA

M.V.Z Norma Leticia Anayantzin Alvarado Enriquez Infinitas gracias por haber aceptado ayudarme y no dudar que lo lograría, gracias por su tiempo siempre brindado, por su ayuda en todo momento y por todos sus consejos.

A MIS PROFESORES

A todos mis profesores que durante la carrera fueron ellos quienes nos iban encaminando al paso final, de todos aprendí cosas diferentes lo que se debe y lo que no debo hacer gracias a todos ellos.

INDICE

ÍNDICE DE CONTENIDO	i
ÍNDICE DE TABLAS	ii
RESUMEN	iii
ABSTRACT	iv
INTRODUCCIÓN	1
DEFINICION DE LINFOMA.....	2
CLASIFICACION DE LINFOMA	4
LINFOMA MULTICENTRICO.....	4
LINFOMA INTESTINAL	5
LINFOMA MEDIASTÍNICO	6
LINFOMA EXTRANODAL.....	7
LINFOMA CUTÁNEO.....	7
CLASIFICACION HISTOLÓGICA	9
COMPÓRTAMIENTO BIOLÓGICO.....	10
DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	11
ANAMNESIS:.....	11
EXAMEN FÍSICO:.....	11
DIAGNÓSTICO:.....	12
PRINCIPIOS DE LA QUIMIOTERAPIA.....	16
INDICACIONES PARA LA QUIMIOTERAPIA.....	17
DOSIS DEL FÁRMACO Y MOMENTO DE SU ADMINISTRACIÓN	17
TOXICIDAD	18
Toxicidad medular:	18
Alopecia:.....	19
Toxicidad digestiva:	19
MANEJO SEGURO DE LA QUIMIOTERAPIA EN LA PRÁCTICA.....	21
PROTOCOLO DEL TRATAMIENTO DEL LINFOMA	22
PROTOCOLOS DE RESCATE	23
Protocolo DMAC.....	23

Protocolo CHOP.	24
Protocolo con Lomustina.	24
Protocolo ADIC.	25
Protocolo con Doxorubicina.	25
Protocolo MOPP.	25
Protocolo con Mitoxantrona.	26
TRATAMIENTOS.	29
TRATAMIENTO MULTICENTRICO.	29
TRATAMIENTO DEL LINFOMA EXTRANODAL.	30
LINFOMA ALIMENTARIO.	30
LINFOMA NEURAL.	30
LINFOMA OCULAR.	31
LINFOMA CUTÁNEO.	31
PRONÓSTICO.	32
ESTADIO CLÍNICO.	32
TANATOLOGÍA.	37
CONCLUSIONES.	38
BIBLIOGRAFÍA.	39

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro N° 1. Protocolo de quimioterapia combinada de la Universidad de Wisconsin Madison para perros con linfoma.	27
Cuadro N° 2. Protocolos quimioterapéuticos combinados para el tratamiento del linfoma.	28
Cuadro N° 3. Clasificación por la OMS de estadios clínicos del linfoma en perros y gatos	33
Cuadro N° 4. Pronostico de linfoma canino	35

RESUMEN

El linfoma es uno de los tumores malignos más comunes en el perro y corresponde a una proliferación de células linfoides malignas que afectan principalmente a los ganglios linfáticos o a órganos sólidos. En general, el linfoma es un proceso sistémico que requiere una terapia sistémica como la quimioterapia. La quimioterapia sistémica continúa siendo la terapia de elección, generando en la mayoría de los casos, resolución de los signos clínicos y de las anormalidades en los exámenes de laboratorio por varios meses sin el compromiso de la calidad de vida, sin embargo, la mayoría de los pacientes sufre una recidiva debido a resistencias farmacológicas, como promedio, 1 año después del diagnóstico. En la mayoría de los casos, la remisión puede ser alcanzada nuevamente en una o más ocasiones cuando son utilizados protocolos de rescate, pero el porcentaje de pacientes que alcanzan una nueva remisión disminuye con cada ciclo consecuente. A pesar de la gran variedad de protocolos quimioterápicos desarrollados, no se han obtenido mejorías significativas con respecto a la supervivencia, al igual que con otras modalidades que justifiquen su uso. Esta revisión destaca las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento del paciente canino con linfoma y los tiempos de remisión y supervivencia que estos ofrecen. Además se hará una mención corta acerca del diagnóstico, clasificación y estadificación, debido a su importancia en la terapéutica del linfoma.

Palabras clave: Linfoma, canino, terapia.

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

ABSTRACT

The lymphoma is one of the most common malignant tumors in the dog and corresponds to a proliferation of malignant lymphoid cells that concern principally the lymphatic ganglions or solid organs. In general, the lymphoma is a systemic process that needs a systemic therapy as the chemotherapy. The systemic chemotherapy continues being the therapy of choice, generating in most cases, resolution of the clinical signs and of the abnormalities in the laboratory examinations several months without the commitment of the quality of life, nevertheless, the majority of the patients suffers a relapse due to pharmacological resistances, as average, 1 year after the diagnosis. In most cases, the reference can be reached again in one or more occasions when protocols of rescue are used, but the percentage of patients who reach a new reference diminishes with every consistent cycle. In spite of the great variety of chemotherapeutic protocols developed, significant improvements have not been obtained with regard to the survival, as with other modalities that justify his use. This review emphasizes the therapeutic available options for the treatment of the canine patient with lymphoma and the times of reference and survival that these offer. In addition a short mention will be done it brings over of the diagnosis, classification and staging, due to his importance in the therapeutics of the lymphoma.

Key words: Lymphoma, canine, therapy.

INTRODUCCIÓN

El linfoma se define como una enfermedad linfoide maligna originada solo de órganos sólidos (ganglios linfáticos, hígado, bazo). Esto diferencia entre linfomas y leucemias linfoides, las cuales se originan en la médula ósea (Couto y Nelson, 2001).

La clasificación del linfoma canino se basa en criterios anatómicos e histológicos (Couto & Nelson, 2001). Se reconocen cinco formas del linfoma canino de acuerdo a su ubicación anatómica: multicéntrico, intestinal, mediastínico o tímico, cutáneo y extranodal; este último se subdivide en renal, neural y ocular (Dhaliwal y Kitchell, 2003).

En el linfoma, las células son potencialmente metastásicas a otros linfonódulos multicéntricos, el comportamiento suele variar, desde enfermedades con una larga supervivencia y pocas posibilidades de curación, hasta tumores agresivos con una evolución rápida y corta supervivencia, pero con posibilidades de curación (Socarrás, 2003).

Los principios fundamentales de quimioterapia son la destrucción celular fraccionaria e intensidad de dosificación. Algunos protocolos de quimioterapia sistémica constituye la base del tratamiento de linfomas multicentricos y sistémicos. Sin tratamiento la mayoría de los animales con linfosarcoma sucumben a la enfermedad en 4 a 6 semanas; en perros tratados con una combinación de quimioterapia el tiempo de vida oscila por lo general entre 7 u 8 meses (Calderón, 2009).

Determinar el pronóstico en perros con linfoma es difícil, el diagnóstico temprano influye de un modo positivo para el pronóstico y la realización de un tratamiento oportuno. Cada caso debe considerarse de forma individual, con la ayuda de una

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

buena evaluación clínica, y seguido de una serie de pruebas de laboratorio (Couto y Nelson, 2001).

DEFINICION DE LINFOMA

Linfoma (linfoma maligno, linfosarcoma) representa del 5 al 10% de todos los tumores caninos y es uno de los cánceres más comunes diagnosticados y tratados en la práctica clínica (Rassnick, 2008).

El linfoma canino afecta a perros de edad media a avanzada (6 a 12 años de edad), siendo poco común en perros jóvenes, teniendo una mayor predisposición en ciertas razas como: Boxer, Terrier Escocés, Basset Hound, Airedale Terrier, Chow Chow, Pastor Alemán, Poodle, San Bernardo, Bulldog Inglés, Beagle, Cobrador Dorado, cobrador de labrador, cocker spaniel, poodle, rottweiler.

Tiene una incidencia de 6 a 30 casos de cada 100,000 perros en riesgo. La epidemiología es multifactorial, con participación activa de factores genéticos y ambientales. La tasa de incidencia puede ser creciente, pero esto es difícil de establecer con exactitud, porque no se diagnostican ni se comunican todos los casos (Ogilvie y Moore, 2008).

El linfoma se define como una enfermedad linfoide maligna originada solo de órganos sólidos (ganglios linfáticos, hígado, bazo). Esto diferencia entre linfomas y leucemias linfoides, las cuales se originan en la médula ósea (Couto y Nelson, 2001).

El origen extraganglionar del linfoma canino, se asocia a la proliferación maligna del tejido linfoide asociado a mucosas, como las que se encuentran en el sistema digestivo, pulmón, piel y bazo; su diseminación afecta el tejido linforeticular y otros tejidos (Vail y Young, 2009).

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

La causa del linfoma se desconoce, se sugieren factores genéticos como parte de su etiología, pero otros factores tanto ambientales como infecciosos, también pueden estar relacionados (Álvarez, 2001).

Tanto en medicina humana como en medicina veterinaria, hay dos grupos principales de linfoma: el linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (Casas, 2004).

En el linfoma de Hodgkin el parénquima tumoral está constituido por dos tipos de células de origen linfoide: las células de Hodgkin y las células de Reed-Sternberg. Las células de Hodgkin, se caracterizan por ser grandes (alrededor de 20 micrones), con citoplasma relativamente abundante, núcleo grande vesiculoso, redondeado o irregular, membrana nuclear gruesa por marginación de cromatina y nucléolo prominente, en tanto, las células de Reed-Sternberg, son más grandes que las mencionadas anteriormente, prominentes, gigantes (mayores de 50 micrones) con citoplasma abundante, se caracterizan por poseer dos núcleos grandes, vesiculosos, con membrana nuclear gruesa, cada uno tiene un nucléolo prominente; los nucléolos están ubicados en una misma línea en un área vecina de ambos núcleos. Para confirmar el diagnóstico de enfermedad de Hodgkin es necesario evidenciar las células de Reed-Sternberg (Puicón, 2013).

En el linfoma no-Hodgkin, el tejido tumoral está constituido casi exclusivamente por las células neoplásicas; el estroma es muy escaso, en cada linfoma hay un solo tipo de célula tumoral, la que corresponde a alguna etapa de diferenciación de las células linfoides. Sin embargo, estas células malignas no expresan por completo el fenotipo normal y suele haber diferencias en la distribución de los antígenos de diferenciación que caracterizan a cada tipo de célula linfoide normal (Puicón, 2013).

CLASIFICACION DE LINFOMA

La clasificación del linfoma canino se basa en criterios anatómicos e histológicos (Couto y Nelson, 2001). Se reconocen cinco formas del linfoma canino de acuerdo a su ubicación anatómica: multicéntrico, intestinal, mediastínico o tímico, cutáneo y extranodal; este último se subdivide en renal, neural y ocular (Dhaliwal y Kitchell, 2003).

LINFOMA MULTICENTRICO

El linfoma multicentrico es el más común en los perros, representa el 80% de los linfomas y se caracteriza por una linfadenomegalia generalizada, llegando a alcanzar de 2 a 15 veces el tamaño normal de los nódulos linfáticos, y puede afectar a otros órganos, como médula ósea, bazo y el hígado, que puede ser incrementado en su tamaño como consecuencia de la infiltración con linfocitos neoplásicos (Puicón, 2013).

La mayoría de los perros son asintomáticos al momento de la consulta. Los signos clínicos pueden incluir letargia, anorexia, pérdida de peso, poliuria/polidipsia, vómitos y distensión abdominal y al examen físico revela linfadenopatía (Ward, 2001).

Cuando los nódulos linfáticos se encuentran agrandados provocan obstrucción mecánica del drenaje linfático y por lo tanto ocurre edema; si comprimen vías aéreas, la tos es motivo de consulta. La expectativa de vida en perros con forma multicéntrica es aproximadamente 10 semanas a un año después de diagnosticar el tumor (Nelson y Couto, 2005).

Los nódulos linfáticos se encuentran agrandados y firmes, se mueven libremente y no están adheridos, aunque en los casos de los mesentéricos están fusionados,

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

algunos presentan necrosis central y se sienten suaves con necrosis licuefactiva, la cápsula se encuentra tensa. Existe pérdida de la demarcación entre corteza y médula, el tejido es homogéneo con color gris rosáceo y de consistencia cremosa (Nelson y Couto, 2005).

El bazo se observa turgente y friable con masas nodulares múltiples blanquecinas y pequeñas, observándose ocasionalmente infartos. En hígado se aprecia hepatomegalia y focos pequeños blanquecinos. Si existe metástasis a la médula ósea, esta se ve suave y pálida. Los riñones y estomago también pueden ser de forma difusa o nodular, así como, los folículos linfoides se incrementan de tamaño (Nelson y Couto, 2005).

LINFOMA INTESTINAL

El linfoma intestinal representa del 5 al 7% de los casos reportados, y se caracteriza por una infiltración local, multifocal o difusa de tejido linfoide en el intestino delgado, con un aumento del tamaño de los nódulos mesentéricos (Dhaliwal y Kitchell, 2003).

Morfológicamente, la forma difusa es la más común en los perros, pero este linfoma puede ocurrir tanto en la forma nodular como en la forma difusa (Vail y Ogilvie, 2003).

Cuando el linfoma es nodular, se palpa a nivel del al examen clínico un segmento intestinal engrosado, se ha reportado que la zona ileocecocólica presenta una mayor frecuencia de afectación, pudiendo provocar un estrechamiento luminal y obstrucción intestinal parcial (Puicón, 2013).

El paciente suele presentar signos gastrointestinales como vómito, anorexia, diarrea, letargia, pérdida profunda de peso secundario a una mala absorción y

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

digestión de los alimentos. En ocasiones se reconocen signos compatibles con obstrucción intestinal o peritonitis (Calderón, 2009).

La diarrea se manifiesta en un 80% de los casos, algunos presentan melena y además cursan con polidipsia lo cual está relacionado con diarrea y vómito que presenta el animal (Nelson y Couto, 2005).

LINFOMA MEDIASTÍNICO

El 5% de los casos de linfoma canino se trata de linfoma mediastínico el cual se caracteriza por la participación del timo (forma tímica) o los nódulos linfáticos mediastínicos a nivel del mediastino anterior (Meuten, 2002).

Las masas mediastinales son clasificadas de acuerdo a su localización en el mediastino, es decir, sobre la porción craneal (anterior), media o caudal (posterior). Estas masas cuando se encuentran cráneo-dorsalmente tienden a deprimir la tráquea hacia ventral por lo tanto existen dilataciones esofágicas similares a megaesófago, anomalías del anillo vascular y cuerpos extraños esofágicos (Baker y Lumsden, 2000).

La signología clínica varía de acuerdo a la región afectada y del tejido de origen. Con frecuencia el linfoma mediastínico produce signos respiratorios secundarios a derrame pleural, por efecto de la masa tumoral o síndrome precava (Nelson y Couto, 2005). Algunos otros signos son tos, aflicción respiratoria, patrón restrictivo u obstructivo, intolerancia al ejercicio, regurgitación, síndrome de horner, cambios en fonación y fiebre (Morris y Dobson, 2002).

Si existe efusión pleural maligna puede contribuir a la intensidad de las manifestaciones respiratorias. Estas anomalías se restringen en la cavidad torácica con una reducción de ruidos bronco-vesiculares, sonidos pulmonares

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

normales desplazados hacia región dorsocaudal, en la percusión, torácica ventral encontramos un sonido mate (Nelson y Couto, 2005).

LINFOMA EXTRANODAL

Esta presentación afecta cualquier órgano o tejido pero con mayor frecuencia ojos, huesos, corazón, riñones, vejiga, cavidad nasal y piel. Su presentación varía respecto al sitio de afección. Los signos clínicos se originan a partir de la compresión o desplazamiento de las células parenquimatosas normales en el órgano afectado (Álvarez, 2001).

Las manifestaciones oculares comprenden: fotofobia, blefaroespasma, epifora, hipemia, hipopión, masas oculares, infiltración de la membrana nictitante, afección coriorretinaria, uveítis, glaucoma, desprendimiento exudativo de la retina y papilitis. Cuando existe afección del Sistema Nervioso Central, nos conduce a compresión de la médula espinal. A nivel clínico tiene tres presentaciones:

- ❖ Linfoma epidural solitario.
- ❖ Linfoma neurópilo (endocraneano, intraespinal o linfoma del SNC).
- ❖ Linfoma de nervios periféricos.

En el linfoma extranodal la parálisis es causada por metástasis a la médula espinal y espacio epidural. Si existe afección nasal nos conduce a un cuadro con secreción nasal crónica, estornudos, respiración estertosa, exoftalmia y deformación facial (Ogilvie y Moore, 2008).

LINFOMA CUTÁNEO

El linfoma cutáneo es uno de los tipos extraganglionares de mayor presentación en el perro (Couto y Nelson, 2001). Siendo aproximadamente 3% al 8 % de los

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

linfomas caninos. Esta forma cutánea puede adoptar dos formas: primaria, originada en piel y secundaria, la cual se asocia con linfomas encontrados predominantemente en otros sitios corporales y ambas derivan de las células T (Morris y Dobson, 2002).

Este linfoma implica lesiones cutáneas únicas o múltiples que pueden variar en apariencia, puede imitar otros trastornos de la piel, tales como seborrea, pioderma o pénfigo. Las lesiones pueden comenzar como un leve eczema o placa pruriginosa y progresar a tumores nodulares, siendo en raras ocasiones este tipo de presentación (Puicón, 2013).

La presentación cutánea es la forma más prevalente en perros, se puede clasificar como epiteliotrópico y no epiteliotrópico. El linfoma epiteliotrópico (presencia de linfocitos neoplásicos en la epidermis) tiende a ser una afección de los linfocitos T y la variedad no epiteliotrópica (presencia de linfocitos neoplásicos en la dermis) es una extensión neoplásica de los linfocitos B. Las micosis fungoides son una variante del linfosacoma epiteliotrópico. Los signos son variables y pueden simular cualquier tipo de lesión primaria o secundaria. Las lesiones mucocutáneas y mucosas son relativamente comunes, pero al inicio puede faltar la afección linfoglandular generalizada. Una lesión característica es una masa dermoepidérmica circular, elevada, eritematosa y en forma de dona que contiene tegumento normal hacia al centro (Nelson y Couto, 2005).

Las lesiones pueden ser aisladas o generalizadas, e incluyen nódulos, placas, pústula, úlceras, eritroderma, despigmentación o dermatitis exfoliativa. El tamaño de las áreas afectadas va desde pequeñas hasta grandes placas o nódulos. Inicialmente aparecen lesiones conjuntas de parches eritematosos con alopecia y escamas, en cara, así como en la región de la cabeza, que progresan al tronco. Esta forma evoluciona a placas eritematosas circulares a irregulares, algunas con

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

ulceración central y formación de costras en bordes mucocutáneos (Nelson y Couto, 2005).

CLASIFICACION HISTOLOGICA

Los linfomas se generan a partir de una expansión clonal de células linfoides con características morfológicas distintivas e inmunofenotípicas, debido a las numerosas similitudes entre el linfoma no Hodking animal y el humano, la mayoría de las clasificaciones propuestas en animales fueron adaptadas de los esquemas humanos, teniéndose como resultado un valor clínico de dichas clasificaciones (Puicón, 2013).

Del 60% al 80% de los casos de linfoma reportados en perros son linfomas de células B; los linfomas de células T representan del 10% al 38%; la enfermedad mixta representa el 22% y los tumores de células nulas (p. ej. No reactivos a células B ni T) representan menos del 5%, el desarrollo de anticuerpos monoclonales para detectar marcadores específicos de linfocitos caninos ha conseguido que esté disponible de forma rutinaria la realización de inmunofenotipos de los tumores de los perros en algunos laboratorios comerciales. Estas técnicas también pueden ser desarrolladas en muestras incluidas en parafina y en especímenes citológicos obtenidos mediante aspiración por aguja fina (Puicón, 2013).

En 1994, el Grupo Internacional de Estudios del linfoma (ILSG) publicó una versión de la “Revisión Europeo-Americana del Linfoma” (REAL), el sistema REAL combina la morfología de la célula tumoral, inmunofenotipo, características genéticas y manifestaciones clínicas, los tumores se clasifican como entidades distintas en lo que se refiere al comportamiento biológico pero sin considerar bajos y altos grados de separación como los realizados por Kiel y el Working Formulation, la inclusión de criterios clínicos es uno de los aspectos más

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

novedosos de este enfoque, este sistema también hace énfasis en la distinción entre el daño histológico y la agresividad clínica (Puicón, 2013).

El sistema REAL distingue entre las células B y células T derivadas de neoplasias que pueden tener la misma arquitectura, similar aspecto histológico y citomorfología; La disponibilidad de más marcadores inmunológicos en citología de animales durante los últimos años ha llevado a la identificación de numerosos nuevos tipos de linfoma y entidades de leucemia en animales con impresionantes analogías con sus contrapartes humanas (Alvarez *et al.*, 2009).

COMPORTAMIENTO BIOLOGICO

En el linfoma, las células son potencialmente metastásicas a otros linfonódulos multicéntricos, el comportamiento es variable, desde enfermedades asintomáticas con una larga supervivencia y pocas posibilidades de curación, hasta tumores agresivos de evolución rápida con corta supervivencia, pero con posibilidades de curación (Socarrás, 2003).

Las formas localizadas se infiltran rápidamente en los tejidos subyacentes, es por ello, que es importante considerar un tratamiento sistémico indispensable para las formas localizadas (quimioterapia sistémica) o si fuera posible la cirugía.

Además, los linfomas de bajo grado son pequeñas células bien diferenciadas que evolucionan más lentamente que las de alto grado (células linfoblásticas y muy indiferenciadas), pero que responden mucho mejor a la quimioterapia (Puicón, 2013).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

ANAMNESIS:

Alrededor de un 20 al 40 % de los perros con linfomas multicéntricos presentan malestar sistémico con una combinación de pérdida de peso, letargo, inapetencia y episodios febriles, acompañada de nodulaciones que aparecen en la región de los nódulos linfáticos, los signos clínicos asociados dependen de la ubicación de la neoplasia (Gear, 2009).

La historia clínica debe incluir una evaluación antes y después del consumo de agua y frecuencia urinaria, que puede reflejar una hipercalcemia y una nefropatía posterior (Vail y Ogilvie, 2003).

EXAMEN FÍSICO:

En el examen físico de la forma multicéntrica, la palpación de todos los nódulos linfáticos periféricos es indispensable, éstos pueden variar de tamaño, de leve a marcada, se deben tener en cuenta los linfonódulos que no son fácilmente palpables en el perro (por ejemplo, axilar, y los nódulos linfáticos inguinales), y no se debe de dejar de explorar los linfonódulos sublumbar, a nivel de la palpación rectal, una significativa proporción de perros tienen pólipos rectales que consisten en agregados de linfocitos neoplásicos. En el examen físico deben palparse a las vísceras abdominales, lo cual es de importancia, debido a la participación visceral del linfoma, que puede conducir a una insuficiencia orgánica; es necesario buscar cualquier otro signo físico que puede ser indicativo de una enfermedad hepática o nefropatía (Puicón, 2013).

Se deben examinar las mucosas en busca de signos de palidez, petequias o ulceraciones, debido a los síndromes paraneoplásicos y a la posible implicación de

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

la médula ósea que se traduce en alteraciones hematológicas o quizás sea una evidencia de un fallo orgánico mayor o uremia. Los signos vitales pueden ser normales en algunos pacientes, sin embargo, puede haber pacientes con un aumento de la frecuencia respiratoria debido a un derrame pleural o por un compromiso pulmonar, la percusión también puede ayudar a identificar las áreas de matidez, que podría correlacionarse con una masa mediastínica o fluido pleural, un aumento en la frecuencia cardíaca, así como presencia de fiebre (Puicón, 2013; Vail y Ogilvie, 2003).

El corazón, puede ser auscultado caudalmente si se encuentra desplazado por una masa mediastínica, la palpación abdominal puede revelar organomegalia, engrosamiento de la pared intestinal o linfadenopatía mesentérica, pero el diagnóstico por imágenes es a menudo necesario para diferenciar hepatomegalia de esplenomegalia (Vail y Young, 2009).

Para la forma extraganglionar ocular, los exámenes de fondo de ojo son los indicados, ya que las anomalías oftálmicas se encuentran en más de un tercio de los perros con linfoma (Vail y Ogilvie, 2003).

En el caso de los linfomas a nivel del sistema nervioso, el examen neurológico ayuda a localizar una lesión sospechosa, que puede ser multifocal o aislada (Gear, 2009).

DIAGNÓSTICO:

Aunque el linfoma es una enfermedad sistémica, es importante determinar la extensión de la enfermedad en los distintos órganos e identificar condiciones secundarias o no relacionadas que necesiten ser tratadas y controladas antes de instituir un tratamiento. Se deben de realizar varios procedimientos para

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

establecer el diagnóstico definitivo y grado de linfoma incluyendo un hemograma, química sanguínea y urianálisis (Álvarez, 2001).

El diagnóstico se basa normalmente en los resultados de los datos clínicos incluyendo la biopsia. Existen distintos grados en la presentación de la enfermedad, para clasificarlos, se evalúa la extensión de la enfermedad, presencia de signos paraneoplásicos y/o la existencia de una enfermedad oculta (Álvarez, 2001).

En esta clasificación se reconocen si los signos de enfermedad sistémica están presentes o no. Se utiliza el esquema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para su clasificación. Esta se basa en los resultados del examen físico, resultados de pruebas de laboratorio, estudios imagenológicos, evaluación citológica de aspirados con aguja fina de tejidos linfoides y médula ósea afectados, evaluación histológica de tejidos linfoides afectados, biopsia de médula ósea y evaluación oftalmológica. Si se encuentran presentes signos sistémicos del sistema nervioso central, el examen de líquido cefalorraquídeo debe ser realizado (Álvarez, 2001).

Aunque un aspirado con aguja fina de un nódulo linfático, puede dar un diagnóstico de linfoma, una biopsia de tejido debe ser realizada para confirmar el diagnóstico y para clasificar histológicamente al tumor (Ogilvie y Moore, 2008).

En el laboratorio clínico es común encontrar anormalidades. La anemia es una de las anormalidades más comunes que se encuentran asociadas con linfoma, se presenta por arriba de un 38 % de los casos. Esta generalmente es de tipo normocítica, normocrómica, no regenerativa (anemia de enfermedad crónica), aunque no se ha encontrado una causa clara de la anemia, esta puede ser secundaria a una inflamación crónica asociada a la enfermedad, a un tiempo de vida disminuido de los eritrocitos, a un metabolismo anormal de hierro o bien a

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

una respuesta disminuida de la médula ósea a la eritropoyetina (Nelson y Couto, 2005).

La trombocitopenia se reporta por arriba del 58 % de los casos en perros y no es tan común en los gatos, esta generalmente está causada por una disminución en la producción plaquetaria secundaria a una invasión directa a la médula ósea (mieloptisis) y una capacidad disminuida de la médula para producir megacariocitos (Álvarez, 2001).

La anemia moderada a marcada puede presentarse en animales con sangrado gastrointestinal, y en ocasiones pueden asociarse con hemólisis inmunomediada. La anemia rara vez indica infiltración de la médula ósea, en particular si los recuentos de granulocitos y plaquetas son normales, porque el lapso de vida de los eritrocitos maduros es relativamente prolongado (120 días) en comparación con las plaquetas (5-6 días) o los neutrófilos (6 horas) (Nelson y Couto, 2005).

La hipercalcemia es un signo paraneoplásico común asociado al linfoma canino, siendo poco común en los gatos. Se ha reportado en un 10 % a 40 % de los perros con este tumor. Los mecanismos propuestos para la hipercalcemia en perros con linfoma incluyen una osteólisis localizada y una hipercalcemia humoral de malignidad. La osteólisis localizada puede ser producida por una infiltración directa y una resorción de hueso por factores activadores de osteoclastos, que son producidos y liberados por células tumorales. La hipercalcemia humoral es el mecanismo que comúnmente produce hipercalcemia en perros con linfoma, se piensa que ocurre secundario a la producción inducida por el tumor de un péptido relacionado a la hormona de la paratiroides (PTHrP) que estimula una resorción ósea osteoclástica remota de las células tumorales (Álvarez, 2001).

La hiperproteinemia se presenta rara vez en perros y gatos con linfoma. En menos de un 5 % de los casos, se puede encontrar una elevación de IgG, IgA o IgM

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

producida por linfocitos malignos tipo B. La alteración de las proteínas séricas puede causar un síndrome de hiperviscosidad, causando diatesis hemorrágica, signos nerviosos, lesiones oculares y lesiones renales (Álvarez, 2001).

La radiología es una herramienta de gran ayuda para determinar la extensión de la enfermedad. Las radiografías torácicas revelan un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos retroesternales o taqueobronquiales, infiltrados pulmonares, masas mediastínicas, y/o efusión pleural. Las anomalías detectadas en radiografías abdominales incluyen un aumento de tamaño del hígado, bazo, ganglios linfáticos iliacos, y/o efusión abdominal (Ogilvie y Moore, 2008).

La ultrasonografía abdominal también es de gran ayuda para confirmar anomalías en el tamaño, textura y estructura de los órganos, y para confirmar el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos internos (Álvarez, 2001).

Aunque la evaluación citológica de la aspiración con aguja fina de un ganglio linfático o de un órgano afectado nos revela un diagnóstico clínico de linfoma, la biopsia del tejido debe ser realizada. Una biopsia o la remoción total de un nódulo linfático tienen un mayor valor diagnóstico y pronóstico que frotis citológicos solos, debido a que en la biopsia se conserva la arquitectura del nódulo linfático para ser evaluada proveyendo una mayor cantidad de tejido para su análisis. La citología de aspirados o biopsias de médula ósea deben ser realizadas para confirmar la implicación de esta, así mismo la citología del líquido cefalorraquídeo en casos de linfoma neural debe ser elaborada para confirmar el diagnóstico (Álvarez, 2001).

TERAPIA: La terapia del paciente con linfoma es determinada según el estado de la enfermedad, presencia o ausencia de enfermedad paraneoplásica, estatus fisiológico general del paciente, tiempo disponible, capacidad financiera del propietario, y disposición de este para aceptar los posibles efectos secundarios relacionados al tratamiento. Además, es importante que el propietario esté al tanto

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

del pronóstico, probabilidades de remisión, supervivencia y duración de estas (Flores y Riego, 2012).

PRINCIPIOS DE LA QUIMIOTERAPIA

Es esencial conocer los principios básicos de los mecanismos de acción y usos particulares de la quimioterapia cuando se desea proporcionar una asistencia de la mejor calidad posible, compasiva y segura a nuestros pacientes oncológicos (Foale y Demetriou, 2011).

Pese a las controversias, las dosis de muchos quimioterápicos todavía se determinan sobre la base del área de superficie corporal (ASC). Esto parece rendir un parametro metabólico más constante para la comparación de dosis entre especies. Se lo puede calcular empleando la siguiente formulación:

$$\text{Peso (g)}^{2/3} \times K \text{ (constante)} = \text{m}^2 \text{ de ASC}$$

$$10^4$$

La constante es 10,1 para los caninos y 10 para los felinos (Couto y Nelson, 2001).

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

INDICACIONES PARA LA QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia no suele ser eficaz en medicina veterinaria cuando se emplea como tratamiento único, salvo en la enfermedades linfoproliferativas, como el linfoma. Por tanto, existen cuatro indicaciones fundamentales para la quimioterapia:

- 1.- Pacientes con un tumor con sensibilidad conocida a la quimioterapia (p. ej. Linfoma, mieloma múltiple, tumor venéreo transmisible).
- 2.- Como tratamiento adyuvante a la cirugía orientada a la erradicación o reducción de las micrometástasis oculta.
- 3.- En pacientes que necesitan tratamiento paliativo debido a un cáncer sistémico o metastásico y en los que no se considera viable el tratamiento quirúrgico.
- 4.- Para sensibilizar a los tejidos frente a los efectos de la radioterapia (Foale y Demetriou, 2011).

DOSIS DEL FÁRMACO Y MOMENTO DE SU ADMINISTRACIÓN

El objetivo de la quimioterapia es administrar las dosis máximas posibles con el menor intervalo de dosificación posible. Cualquier reducción de la dosis administrada puede traducirse en una reducción significativa de la eficacia del fármaco, por lo que es esencial administrar las dosis óptimas. En muchas situaciones se puede incrementar la eficacia de la quimioterapia utilizando varios fármacos distintos que tienen diferentes mecanismos de acción; es lo que se conoce como “quimioterapia combinada”. Para que este tratamiento sea lo más eficaz posible y no produzca toxicidad es necesario seguir varias reglas:

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

- Administrar los tratamientos con la mayor proximidad entre sí que permita la máxima dosis tolerable.
- No utilizar fármacos con toxicidades solapadas de forma simultánea.
- Utilizar fármacos con actividad conocida contra el tumor de interés.

Los objetivos de la quimioterapia combinada son:

- Maximizar la destrucción celular, a la vez que se mantiene una toxicidad aceptable.
- Ampliar la eficacia del tratamiento frente a una población tumoral heterogénea.
- Prevenir/retrasar el desarrollo de nuevas líneas resistentes (Foale y Demetriou, 2011).

TOXICIDAD

Las toxicidades más importantes a nivel clínico son la mielosupresión, la alopecia y los efectos digestivos.

Toxicidad medular:

Esta toxicidad se debe a la lesión de las células madre medulares de división rápida y se produce porque los quimioterápicos no son selectivos, de forma que tienen la capacidad de destruir todas las células que se dividen con rapidez, incluidas las células medulares normales. La toxicidad medular se puede valorar obteniendo sangre para realizar un hemograma completo y con el estudio de un frotis de sangre (Foale y Demetriou, 2011).

Es importante interrumpir la administración de los fármacos que inducen mielosupresión hasta que se recuperen los recuentos hematológicos, pero

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

después lo habitual es reiniciar el tratamiento, aunque en dosis inferiores (Foale y Demetriou, 2011).

Alopecia:

Se trata de una complicación poco frecuente, pero puede aparecer en perros con capas de pelo de crecimiento constante, como los galgos afganos y los bobtails. Se ha visto también alopecia periorbitaria y facial en west Highland White terrier y scottish terrier a los que se les aplica doxorubicina (Foale y Demetriou, 2011).

Toxicidad digestiva:

Los signos clínicos evidentes de que se ha producido toxicidad digestiva incluyen vómitos, diarrea y anorexia. El desarrollo de estos signos pueden ser secundarios a una lesión directa del epitelio gastrointestinal o a la estimulación nerviosa eferente de la zona quimiorreceptora de los centros superiores del vómito. La anorexia es un efecto secundario relativamente frecuente tras la administración de muchos quimioterápicos, pero sólo suele durar 24-36 hrs (Foale y Demetriou, 2011).

La diarrea inducida por la quimioterapia suele responder al tratamiento conservador.

Además de estos efectos secundarios, pueden aparecer otros problemas importantes asociados a la quimioterapia:

1. Toxicidad cardíaca. Ésta es una posible complicación bien reconocida del tratamiento con doxorubicina. Se sabe que, con dosis acumuladas altas, este fármaco induce una miocardiopatía dilatada y que se asocia también a arritmias transitorias durante su administración.

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

2. Cistitis hemorrágica. Este problema se puede desarrollar tras la administración de ciclofosfamida, como consecuencia de la producción de un metabolito de la misma llamado acroleína que resulta tóxico de forma directa para el epitelio vesical. La cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida puede ser de difícil tratamiento una vez que se ha desarrollado.

3. Neurotoxicidad. Se ha descrito esta complicación tras la administración de vincristina (neuropatía periférica), 5-fluorouracilo (convulsiones y desorientación) y cisplatino (sordera).

4. Celulitis grave. La doxorubicina, la actinomicina D, la vincristina, la vinblastina y la mecloretamina producen una celulitis localizada grave cuando se extravasan durante su administración. De forma breve, se puede decir que el tratamiento de esta complicación es:
 - Detener la inyección ante la menor sospecha de que se ha producido o puede producirse una extravasación.
 - Explorar con cuidado el catéter y el tejido circundante.
 - Si se confirma la extravasación, tratar de aspirar el fármaco y, si es posible, 5ml de sangre de nuevo en la jeringa de administración.
 - Aplicar una compresa con hielo y esteroides de forma tópica en la zona afectada.
 - Remitir al paciente a un especialista quirúrgico para posible lavado y tratamiento de la herida.

Por este motivo es obligatorio administrar todos los quimioterápicos intravenosos a través de un catéter intravenoso bien colocado y no hacerlo nunca de forma directa a través de una aguja o un catéter de palomilla (Foale y Demetriou, 2011).

MANEJO SEGURO DE LA QUIMIOTERAPIA EN LA PRÁCTICA

El primer aspecto que hay que tener en cuenta es cuando tenemos más riesgos de estar expuestos al citotóxico que estamos utilizando. Se considera que los momentos de exposición más frecuentes son:

1. Al sacar una aguja de un vial presurizado.
2. Al transferir el fármaco entre diversos tipos de equipo.
3. Cuando se tienen que romper ampollas de cristal.
4. Cuando se tiene q sacar el aire de una jeringa.
5. Cuando el equipo funciona mal o se ha montado o mantenido mal.
6. Durante la rotura y aplastamiento de los citotóxicos comercializados en forma de comprimidos.
7. Las excretas (incluido el vómito) de pacientes sometidos a tratamiento con citotóxicos.

Por tanto, la exposición se suele producir mediante la inhalación de partículas en aerosol o mediante la absorción directa por contacto con la piel, o por contacto indirecto secundario a un contacto mano-cara sin protección, o por ingesta accidental relacionada con alimentos o bebidas, o al fumar por contacto mano-boca (Foale y Demetriou, 2011).

Es obligatorio recordar que tenemos el deber de evitar la exposición accidental de los propietarios a la quimioterapia a consecuencia del tratamiento de sus perros o gatos. Por ello, hay que asesorarles sobre los posibles riesgos que pueden sufrir como consecuencia de la exposición a metabolitos con capacidad citotóxica, sobre todo cuando hay niños en la familia o alguna de sus familiares está embarazada. Los principales riesgos de exposición cuando el animal regresa a su domicilio se deben a la orina, a las heces, la saliva o el vómito. Por eso, la mejor practica

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

consiste en dar de alta a todos los pacientes que reciben quimioterapia facilitando al dueño unas instrucciones especiales (Foale y Demetriou, 2011).

PROTOCOLO DEL TRATAMIENTO DEL LINFOMA

Los principios fundamentales de quimioterapia son la destrucción celular fraccionaria e intensidad de dosificación. Algunos protocolos de quimioterapia sistémica constituye la base del tratamiento de linfomas multicentricos y sistémicos. Sin tratamiento la mayoría de los animales con linfosarcoma sucumben a la enfermedad en 4 a 6 semanas; en perros tratados con una combinación de quimioterapia el tiempo de vida oscila por lo general entre 7 u 8 meses (Calderón, 2009).

Con la viabilidad de las drogas genéricas, los protocolos son más convenientes para un largo periodo. El tratamiento es aplicado de forma general más que local, caso siempre se administra en dos fases distintas.

Primero. Se administra tratamiento de inducción y sostén; inicialmente con el objetivo de lograr una remisión completa durable.

Segundo. Se denomina fase de recate y representa el intento para reestablecer la remisión completa cuando el tumor recurre, o bien; es el tratamiento alternativo en los perros que no responden de manera adecuada a la terapéutica inicial de inducción y sostén (Calderón, 2009).

PROTOCOLOS DE RESCATE (cuadro N° 2)

Protocolo DMAC

La combinación de actinomicina D con otros fármacos en el protocolo DMAC, es alcanzada en aproximadamente un 80% de los casos después de una primera pérdida de remisión, además presenta una toxicidad menor en comparación a los protocolos que contienen doxorubicina y los pacientes deben presentarse cada 15 días. Si una remisión es alcanzada, el protocolo es continuo por 6 a 8 ciclos después son sometidos nuevamente a un protocolo de mantenimiento LMP (con o sin la adición de vincristina) hasta que la pérdida de remisión es observada (Álvarez, 2001).

Actinomicina-D 0.75 mg/m² EV día 1.

Citarabina 300 mg/m² SQ día 1.

Dexametasona 1mg/kg PO días 1 y 8.

Melfalán 20 mg/m² PO día 8*

* El ciclo es repetido cada 15 días.

** El melfalán es sustituido por Clorambucilo 20 mg/m² después de 3 a 4 ciclos.

Actinomicina D, es un agente de rescate de precio módico que al inicio mostró grandes posibilidades. Se ha utilizado con seguridad a dosis de 0.9 a 1.1 ml/m² IV una vez cada 2 a 3 semanas (Calderón, 2009).

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

Protocolo CHOP.

Cuando una remisión completa es alcanzada con el protocolo CHOP, este es continuado por 4 ciclos y un protocolo de mantenimiento LMP con la adición de vincristina o citarabina (en semanas alternadas con el clorambucilo) es iniciado posteriormente (Álvarez, 2001).

Doxorrubicina 30 mg/m² EV día 1 (1 mg/kg en perros menores a 15 kg).

Vincristina 0.7 mg/m² EV días 7 y 15.

Ciclofosfamida 200 mg/m² PO día 10.

Prednisona 20 mg/m² PO cada 48 hrs.

Sulfa/trim 15 mg/kg cada 12 hrs PO.

* El ciclo es repetido cada 21 días.

Protocolo con Lomustina.

La Lomustina como protocolo de rescate, presenta una respuesta en general del 30% por un periodo aproximado de 3 meses. La eficacia puede ser mejorada con la administración de asparaginasa antes de iniciar el tratamiento con lomustina. Generalmente la lomustina es administrada en conjunto con prednisona. Un efecto secundario de consideración en algunos casos es que la lomustina puede ser hepatotóxica en algunos casos (Álvarez, 2001).

Lomustina 60-80 mg/m² PO cada 21 días.

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

Prednisona 40-50 mg/m² cada 24 hrs por 7 días, posteriormente 20-25 mg/m² cada 48 hrs.

Protocolo ADIC.

En un estudio con 15 perros con pérdida de remisión tratados con el protocolo ADIC, que contiene doxorubicina y dacarbicina, se observó una remisión completa en el 33% de los casos con una media de duración de menos de 42 días (Álvarez, 2001).

La combinación de Doxorubicina (30 mg/m² IV el día 1) y Dacarbicina (200 mg/m² IV en los días 1 a 5, en los ciclos cada 21 días) (Calderón, 2009).

Protocolo con Doxorubicina.

La reinducción con doxorubicina como único agente, es un protocolo que presenta la ventaja de ser administrado cada 3 semanas, la desventaja de que la doxorubicina al ser carsiotóxica, presenta una dosis máxima acumulativa de 180 a 240 mg/m², por lo tanto, no se recomienda ser administrada por más de 6 a 8 dosis y se encuentra contraindicada en perros que presentan previamente cardiomiopatía dilatada. La ciclofosfamida oral puede ser adicionada a la doxorubicina en dosis de 100 mg/m² en los días y 11 después de la doxorubicina (Álvarez, 2001).

Protocolo MOPP.

En un estudio con 17 perros tratados con el protocolo MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona) en perros con pérdida de remisión, se observó una respuesta general en el 88% de los casos y una remisión completa en 35% de los casos con una duración de la respuesta de 28 días.

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

Protocolo con Mitoxantrona.

La mitoxantrona es administrada en una dosis de 6 mg/m^2 cada 21 días. En un estudio con 15 perros con pérdida de remisión, se alcanzó una remisión completa en el 47% con una media de duración de 84 días (Álvarez, 2001).

Mitoxantrona. 0.5 a 6.0 mg/m^2 IV cada 3 semanas, es más cara que la actinomicina D; no obstante se logra una remisión completa (Calderón, 2009).

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

CUADRO N° 1

Protocolo de quimioterapia combinada de la Universidad de Wisconsin Madison para perros con linfoma.

Semana de tratamiento	Fármaco, dosis y vía de administración
1	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV L-asparaginasa 10.000 UI/m ² IM Prednisona 2mg/kg PO diariamente
2	Ciclofosfamida 250 mg/m ² PO dividida en 4 días Prednisona 1,5 mg/kg PO diariamente
3	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV Prednisona 1 mg/kg PO diariamente
4	Doxorrubicina** 30 mg/m ² EV Prednisona 0,5 mg/kg PO diariamente
6	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV
7	Ciclofosfamida 250 mg/m ² PO dividido en 4 días
8	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV
9*	Doxorrubicina 30 mg/m ² EV
11	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV
13	Ciclofosfamida 250 mg/m ² PO dividido en 4 días
15	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV
17	Doxorrubicina 30 mg/m ² EV
19	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV
21	Ciclofosfamida 250 mg/m ² PO dividida en 4 días
23	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV
25 **	Doxorrubicina 30 mg/m ² EV

*Si el paciente presenta remisión completa en la semana 9, el tratamiento continuo hasta la semana 11. **Doxorrubicina en perros <15 kg, utilizar dosis de 1mg/kg. Si el paciente presenta remisión completa en la semana 25, el tratamiento se interrumpe y el perro es reevaluado mensualmente para detectar posibles recidivas (Calderón, 2009).

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

CUADRO N° 2

Protocolos quimioterapéuticos combinados para el tratamiento del linfoma.

CHOP Ciclofosfamida Doxorrubicina Vincristina Prednisona	100-150 mg/m ² EV por 1 día 30mg/m ² EV por 1 día 0,75 mg/m ² EV en los días 8 y 15 40 mg/m ² diariamente por 7 días, luego 20 mg/m ² PO cada 48 horas, días 8-21
COAP Ciclofosfamida Vincristina Arabinósido de citosina Prednisona	50 mg/m ² PO cada 48 horas o por los primeros 4 días de cada semana 0,5 mg/m ² EV cada 7 días 100 mg/m ² EV diariamente por los primeros 4 días del proto colo 40 mg/m ² PO diariamente por 7 días, luego 20 mg/m ² PO cada 48 horas (con ciclofosfamida)
COP a dosis baja Ciclofosfamida Vincristina Prednisona	50 mg/m ² PO cada 48 horas o por los primeros 4 días de cada semana 0,5 mg/m ² EV cada 7 días 40 mg/m ² PO diariamente por 7 días, luego 20 mg/m ² PO cada 48 horas (con ciclofosfamida) *por 6 semanas
COP a dosis alta Ciclofosfamida Vincristina Prednisona	250-300 mg/m ² PO cada 21 días 0,75 mg/m ² EV cada 7 días por 4 semanas, luego cada 21 días 1 mg/kg PO diariamente por 4 semanas, luego cada 48 horas

(Calderón, 2009).

TRATAMIENTOS.

TRATAMIENTO MULTICENTRICO.

La quimioterapia sistemática continúa siendo la terapia de elección para el linfoma, esta produce en la mayoría de los casos una resolución de los signos clínicos y anomalías en los resultados de laboratorio vistos en la presentación del caso, por varios meses sin el compromiso de la calidad de vida. Con el uso de protocolos quimioterapéuticos combinados, los perros tienen una expectativa de vida de 12 a 18 meses y alrededor de un 20% se encuentra vivos después de los 2 años de haber sido diagnosticado. Sin tratamiento la mayoría de los casos mueren por la enfermedad en un tiempo de 4 a 6 semanas (Álvarez, 2001).

Existen muchos protocolos quimioterapéuticos efectivos contra el linfoma y la mayoría de los pacientes toleran los efectos secundarios con baja o nula toxicidad. Aunque el uso de protocolos con un solo fármaco puede ser efectivo, la mayoría de los protocolos están conformados por varios fármacos debido a que el uso simultáneo de fármacos con diferentes mecanismos de acción, son más efectivos en la destrucción celular y desarrollan una menor resistencia a fármacos. Los fármacos que conforman este tipo de protocolos, deben ser efectivos como agentes únicos contra el tipo de tumor específico, deben tener diferentes mecanismos de acción y no presentar toxicidad coincidente. Los protocolos combinados con mayor duración de remisión generalmente son los que incluyen a la doxorubicina (Álvarez, 2001).

TRATAMIENTO DEL LINFOMA EXTRANODAL.

La mayoría de las veces, linfomas solitarios (ganglios solitarios, masas cutáneas o gastrointestinales) eventualmente se vuelve sistémicos, y aunque se han obtenido curas después de la escisión quirúrgica o radioterapia de linfomas solitarios, son muy raras, por lo que generalmente se recomienda que a pesar de que la neoplasia pueda ser tratada quirúrgicamente o con radioterapia, se administre un protocolo quimioterapéutico (Álvarez, 2001).

LINFOMA ALIMENTARIO.

El tratamiento del linfoma alimentario es generalmente complicado debido a la disfunción del tracto gastrointestinal. Si el tumor se encuentra de manera localizada y puede ser removido quirúrgicamente, aunque no siempre es necesariamente indicada, posteriormente una quimioterapia combinada debe ser administrada y los resultados generalmente son buenos, aunque los tiempos de supervivencia son más cortos que en la presentación multicéntrica. En la presentación del linfoma alimentario difuso se utiliza la quimioterapia combinada, pero los resultados por lo general no son tan favorables, especialmente en linfoma gástrico (Álvarez, 2001).

LINFOMA NEURAL.

La mayoría de los linfomas neurales se presentan de manera secundaria al linfoma multicéntrico, aunque puede presentarse de forma primaria. En gatos y perros con linfoma del sistema nervioso central, la quimioterapia con o sin radioterapia es la modalidad de tratamiento de elección. Los protocolos deben incluir arabinósido de citosina (citarabina) como parte del mismo (protocolo COAP), ya que este fármaco alcanza grandes concentraciones en líquido cefalorraquídeo, debiéndose administrar por vía endovenosa por infusión lenta en

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

una dosis de 200 a 400 mg/m² durante 12 a 24 hrs de infusión continua (Álvarez, 2001).

LINFOMA OCULAR.

La implicación ocular generalmente está dada por el daño ocular causado por la forma multicéntrica y si las lesiones oculares no son severas la vista puede ser recuperada una vez que el linfoma ha presentado remisión. Sin embargo, el ojo puede estar afectado directamente por implicación tumoral y siendo que el ojo se comporta de manera similar a la barrera hematoencefálica, es difícil obtener concentraciones intraoculares adecuadas de los fármacos quimioterapéuticos, por lo que se recomienda utilizar protocolos quimioterapéuticos que incluyan al arabinósido de citosina por infusión endovenosa lenta. (protocolo COAP). La enucleación es una alternativa (Álvarez, 2001).

LINFOMA CUTÁNEO.

El tratamiento del linfoma cutáneo primario pocas veces es exitoso, en caso de ser secundario al linfoma multicéntrico la respuesta es más favorable. En el caso del linfoma cutáneo primario, la mayoría de los tratamientos deben ser considerados paliativos, pero al aliviar algunos signos clínicos, son de gran ayuda. Los baños regulares con champús basados en sulfuros hacen sentir al paciente más confortable y mejora su apariencia, aunque no tenga ningún efecto sobre la enfermedad primaria. Las lesiones localizadas deben ser tratadas por medio de cirugía o radioterapia (Álvarez, 2001).

La lomustina (CCNU) en dosis de 60-80 mg/m² cada 21 días combinada con prednisona es el tratamiento de elección. Otros protocolos que pueden ser utilizados como segunda opción son protocolos quimioterapéuticos combinados con doxorubicina como WM-19 o CHOP.

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

Existen reportes variables sobre el uso de los retinoides como la isotretinoína y el etretinato en el tratamiento de linfoma cutáneo canino. El mecanismo de acción de los retinoides se desconoce, aunque se sostiene que los retinoides al ser análogos de la vitamina A, y ésta, al tener la función de ayudar a la regulación del crecimiento y diferenciación de las células, pueden actuar regulando la diferenciación epitelial y crear un efecto de reversa en la diferenciación de malignidad. La dosis de los retinoides reportada para el linfoma son de la isotretinoína 3 a 4 mg/kg oral al día, y del etretinato 1.25 a 1.45 mg/kg oral al día (Álvarez, 2001).

PRONÓSTICO.

Determinar el pronóstico en perros con linfoma es difícil, el diagnóstico temprano influye de un modo positivo para el pronóstico y la realización de un tratamiento oportuno. Cada caso debe considerarse de forma individual, con la ayuda de una buena evaluación clínica, y seguido de una serie de pruebas de laboratorio (Couto y Nelson, 2001).

ESTADIO CLÍNICO.

La estadificación es un método empleado para evaluar la extensión de la neoplasia, identificar síndromes paraneoplásicos, signos sistémicos de enfermedad y/o enfermedad oculta que sirve para elegir el tratamiento adecuado y determinar un pronóstico (cuadro N° 3). Para este propósito en medicina veterinaria, se emplea el sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para especies domésticas (Meza, 2011)

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

CUADRO N° 3

Clasificación por la OMS de estadios clínicos del linfoma en perros y gatos

Estadio I. Un solo ganglio linfático o tejido linfoide de un solo órgano se encuentra implicado
Estadio II. Una cadena ganglionar se encuentra implicada
Estadio III. Implicación generalizada de todos los ganglios linfáticos
Estadio IV. Implicación del hígado, bazo o ambos con o sin los estadios I a III
Estadio V. Manifestación en sangre periférica, implicación de la médula ósea con o sin grados I a IV
Subestadio a. Sin signos sistémicos
Subestadio b. Con signos sistémicos

(Meza, 2011).

El pronóstico del linfoma canino (cuadro N° 4) varía y depende de un número de factores, como es la localización de la enfermedad, la extensión de la enfermedad (el estadio clínico), la presencia o ausencia de signos clínicos (el subestadio), el grado histológico, el inmunofenotipo (células T o B), exposición previa a la quimioterapia o corticoides, alteración en los procesos de muerte celular (apoptosis), la tasa de proliferación del tumor, la presencia de problemas médicos concurrentes o condiciones paraneoplásicas (p. ej. hipercalcemia, pérdida de peso e insuficiencia hepática) y posiblemente del sexo (Vail y Young, 2009).

Aunque el linfoma canino es raramente curable (menos del 10 % de los casos), son típicas las respuestas completas y buena calidad de vida durante las remisiones y supervivencias extendidas (Valli, 2007).

Los factores que determinan el pronóstico del linfoma canino son múltiples los factores de mayor importancia son el inmunofenotipo y el subestadio OMS. Algunas descripciones han confirmado que los perros con tumores inmunorreactivos (p. ej. los derivados de células T) están asociados con una duración de la remisión y de la supervivencia significativamente más cortas. Esto

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

es cierto principalmente para los perros con linfoma multicéntrico, por que el inmunofenotipo de las formas solitarios o extranodales del linfoma no han sido minuciosamente investigadas con respecto al pronóstico (Puicón, 2013).

Además se ha visto que los perros con linfoma de células B que expresan menores niveles de los antígenos B5 (expresado en el 95% de los linfocitos no neoplásicos) también experimentan una menor remisión y más corta duración de supervivencia. Los perros con subestadio OMS de enfermedad b (p. ej. clínicamente enfermo) también tienen peor pronóstico comparado con los perros con subestadio OMS de enfermedad (Puicón, 2013).

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

CUADRO N° 4

El pronóstico del linfoma canino

Factor	Gran Asociación	Modesta Asociación	Comentarios
Estadiage clínica World Health Organization (OMS)		X	Estadio VII: Favorable Estadio V con afectación significativa de la medula ósea Desfavorable
Subestadiage clínica OMS		X	Subestadio b (Clínicamente enfermo) asociado a reducción de la supervivencia
Histopatología		X	Grado alto/medio asociado alta tasa de respuesta pero reducida supervivencia.
Inmunofenotipo	X		Fenotipo de células T asociado con reducida supervivencia
Hipercalcemia		X	Factor negativo si se asocia con tipo de células T y función renal reducida
Género		X	Algunos estudios sugieren que las hembras tienen pronóstico favorable.
Medidas de proliferación		X	Los estudios son contradictorios
Pretratamiento de prolongado con esteroides	X		La mayoría de los estudios sugieren que el uso previo de esteroides acorta la duración de la respuesta, pero
Expresión de glicoproteína – P		X	Puede estar asociada con una peor tasa de respuesta y acorta la remisión
Linfoadenopatía craneomediastínica	X		Una gran recopilación de casos comunican remisión y supervivencia más cortas
Localización anatómica	X		Leucemia, las formas difusas cutáneas y alimentarias y hepatoesplénica se asocian con un pronóstico desfavorable.
Enzimas marcadores circulantes		X	Los niveles de glutatión –S-transferasa y timidina quinasa han sido descritos como predictores, pero los resultados requieren confirmación
Niveles séricos de VEGF		X	Pequeños estudios sugieren que los niveles pretratamientos son predictivos de duración de remisión
Historia de enfermedad inflamatorio crónica		X	Predice la probabilidad de recidiva temprana.

(Vail y Young, 2009).

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

Los perros con estadio de enfermedad I o II tienen mejor pronóstico que aquellos con estadio de enfermedad III, IV o V. En algunos estudios, un elevado nivel de calcio sérico (por encima de 11,9 mg/dl) ha demostrado ser un factor de pronóstico negativo, sin embargo, rara vez suele ser verdad con análisis multivariados ya que la hipercalcemia se asocia al fenotipo de las células T (Vail y Young, 2009).

Se ha visto en algunos estudios que el tipo histológico influye en el pronóstico, es así que determina una probabilidad de supervivencia de 163 días para el linfoma de la zona T y 63 días para el linfoma de células T periférico inespecífico. Los perros con linfoma clasificado como intermedio o de alto grado (grandes células, Centroblastico e inmunoblastico) tienden a responder a la quimioterapia pero puede reincidir pronto. Los perros con linfomas de bajo grado (pequeñas linfocítico o centrocítico) tienen una menor tasa de respuesta a la quimioterapia, pero aun así tienen una ventaja en la supervivencia sobre los perros con linfomas de grado intermedio o alto en los que el curso de la enfermedad sea quizás más asintomática (Puicón, 2013).

Para un buen pronóstico es importante la localización anatómica de la enfermedad. Los linfomas que tienden a estar asociados con un peor pronóstico son el cutáneo difuso primario, gastrointestinal difuso, hepatoesplénico y primario de SNC. El linfoma cutáneo tiende a progresar lentamente y las respuestas a la quimioterapia sistémica son menos duraderas, los linfomas localizados en la piel pueden ser controlados mediante radioterapia, cirugía o ambos, y estos tumores tienen un mejor pronóstico. En algunos perros con linfoma está presente una significativa afectación de la médula ósea (p. ej. las células tumorales afectan a más del 50% de todas las células nucleadas) y pueden estar presentes en la sangre periférica linfocitos malignos circulantes. Estos perros tienden a tener un pronóstico general malo, en algunos casos esto es difícil de determinar cuando la enfermedad se origina desde la médula ósea (p. ej. Leucemia linfoblástica aguda) o es un linfoma difuso con afectación extensiva en la médula. El inmunofenotipo

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

en la leucemia linfoblástica aguda son típicamente CD34 positivo, sin embargo, el pronóstico es malo cuando hay citopenia (Vail y Young, 2009).

El pronóstico para linfomas craneomediastinal y gastrointestinal es malo, a menudo tienen un tiempo de vida menor de tres meses. Estas neoplasias no responden de manera positiva al tratamiento inicial y pocos casos logran remisión, cuya duración es corta, sin embargo, linfomas colorrectales pueden tener un mejor pronóstico (Puicón, 2013). Los linfomas cutáneos en general no responden bien a la quimioterapia, pero el curso de la enfermedad puede ser prolongada. Los perros con linfomas cuyo estadio es V, basado en el sistema de clasificación clínica de la OMS, tienen un mal pronóstico, al igual que animales con linfoma sub-estadio B. El inmunofenotipo de linfomas de células T, también está asociado a un mal pronóstico. Muchos factores parecen tener un efecto modesto sobre el pronóstico (Gear, 2009).

TANATOLOGÍA.

Por tener la importancia que tiene la tanatología, el estudio debe empezar con una clara visión de lo que es el hombre, sus necesidades, sus emociones y sus respuestas para entender y comprender sus dolores. Sobre todo esos sufrimientos que son los más fuertes que existen: el de la muerte y la desesperanza. Y es cuando se da el ser y qué hacer del tanatólogo. Todo este conocimiento gira alrededor de los propietarios que pierden a su mascota en circunstancias de enfermedad terminal, traumática, otras enfermedades sistémicas y la aplicación de la eutanasia por vejez o circunstancias adversas. La tanatología es una disciplina científica ya que basa sus conocimientos en la observación, en la descripción, en la investigación, en la información y la organización. Y de esta manera brinda la ayuda al hombre que se está enfrentando a su propia muerte o a la de un ser querido para él. El médico veterinario tiene que enfrentar situaciones difíciles, ya

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

que en la práctica profesional estamos en continua lucha con el sentir del dueño y la enfermedad de la mascota (Esparza, 2001).

CONCLUSIONES

El Linfoma canino es uno de los cánceres más comunes diagnosticados que afecta principalmente a perros de edad adulta a avanzada, siendo las razas más predisponentes rotwiler, chow chow, san Bernardo, bóxer, Beagle, Cobrador Dorado, cobrador de labrador, cocker spaniel, poodle.

De acuerdo a su anatomía el linfoma canino se clasifica en cinco formas las cuales son el multicéntrico, intestinal, mediastínico o tímico, cutáneo y extranodal.

Los signos clínicos y tratamiento dependen estrictamente del tipo de linfoma que se esté tratando.

El pronóstico depende de la localización anatómica y estadio del linfoma en curso por ejemplo los linfomas que tienden a estar asociados con un peor pronóstico son el cutáneo difuso primario, gastrointestinal difuso, hepatoesplénico y primario de SNC.

El pronóstico puede mejorar por un diagnóstico temprano y así mismo continuar con la quimioterapia adecuada, con la cual podemos obtener una buena calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- ❖ **Alvarez, F., Aburto, E., Aristi, G. y Chávez, G.,** (2009). Estudio Histológico e inmunofenotípico de linfoma canino en el centro de México. Vet. Mex., Issue 40, pp. 141-155.
- ❖ **Álvarez, F. J.,** (2001). Linfoma canino y felino. En: Curso de Oncología en Pequeñas especies. México D.F: Servicios Veterinarios Darwin, pp. 59-60.
- ❖ **Baker, R. y Lumsden, J.,** (2000). Color atlas of cytology of the dog and cat. USA: Mosby.
- ❖ **Calderón, M. Y.,** (2009). Diagnóstico citológico de tumores de células redondas en el perro. Morelia: Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.
- ❖ **Casas, F. V.,** (2004). Linfomas no-Hodgkin y enfermedad de Hodgkin. Pediatr Integral. VIII(6), pp. 475-486.
- ❖ **Couto, C. G. y Nelson, R. W.,** (2001). Linfoma felino y canino. En: Medicina Interna de Animales Pequeños. segunda ed. Buenos Aires: InterMedica, pp. 1199-1210.
- ❖ **Dhaliwal, R. y Kitchell, B.,** (2003). Canine Lymphosarcoma. Compendium, Issue 25, pp. 572-580.

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

- ❖ **Esparza, M. E.**, (2001). La Tanatología en medicina veterinaria. En: Curso de Oncología en Pequeñas Especies. México: Unidad de Congresos del Centro Médico siglo XXI, p. 100.
- ❖ **Ferrer, B. S.**, (2003). Linfomas B y T. Diagnóstico inmunofenotípico de los linfomas no hodgkinianos.. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia, 19(1).
- ❖ **Flores, S. y Riego, H. D.**, (2012). Actualización de la terapia del paciente canino con linfoma. Hospitales Veterinarios, 4(3), pp. 83-92.
- ❖ **Foale, R. y Demetriou, J.**, (2011). Principios de quimioterapia oncológica. En: F. Nind, ed. Oncología de pequeños animales. Barcelona, España: ELSEVIER, pp. 18-34.
- ❖ **Gear, R.**, (2009). Practical update on canine lymphoma.. Classification and diagnosis. In Practice, Issue 30, pp. 380-384.
- ❖ **Meuten, J.**, 2002. Tumors in domestic animals. cuarta ed. USA: Iowa State Press.
- ❖ **Meza, L. A. B.**, (2011). Estudio histológico, inmunofenotípico y de las proteínas vimentina, MUM-1 y Ki-67 en linfoma canino. México, D.F.: INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL .
- ❖ **Morris, J. y Dobson, J.**, (2001). Small Animal Oncology. quinta ed. USA: Blackwell science.
- ❖ **Morris, J. y Dobson, J.**, (2002). Oncología en pequeños animales. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica.

CLASIFICACION DE LINFOMA CANINO

- ❖ **Nelson, R. y Couto, G.**, (2005). Medicina interna de animales pequeños. tercera ed. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica.

- ❖ **Ogilvie, G. y Moore, A.**, (2008). Manejo del paciente canino oncológico. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica.

- ❖ **Puicón, V. H.**, (2013). Clasificación histopatológica de tipo de linfomas canino en el laboratorio de histología y patología veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima Perú: E.A.P. de Medicina Veterinaria.

- ❖ **Rassnick, K. M.**, (2008). MANAGING DOGS WITH LYMPHOMA IN PRIVATE PRACTICE, Ithaca, NY: Cornell University College of Veterinary Medicine.

- ❖ **Vail, D. y Ogilvie, G.**, (2003). Neoplasias Linfoides. En: Manual Saunders Clínica de Pequeños Animales. San Paulo: Roca: s.n., pp. 227-236.

- ❖ **Vail, D. y Young, K.**, (2009). Withrow S.. En: 4ed, ed. Oncología Clínica de pequeños animales.. España: Saunders Elsevier, pp. 685-711.

- ❖ **Valli, V.**, (2007). Veterinary comparative hematopathology. quinta ed. USA: Blackwell Publishing.

- ❖ **Ward, H.**, (2001). Lymphoma in Dogs and Cats. En: MEDVET, ed. ONCOLOGY AND HEMATOLOGY. Columbus, Ohio: s.n., pp. 109-113.