

Linfoma Canino. Revisión Literaria y Reporte de Caso Clínico

Trabajo de Grado para Optar al Título de Médica Veterinaria

Alexandra Usuga García

Asesor

José Fernando Ortiz Álvarez MV, Esp, Msc.

Corporación Universitaria Lasallista

Facultad de Ciencias Administrativas y Agropecuarias

Programa de Medicina Veterinaria

Caldas - Antioquia

2019

Lista de Contenido

Resumen	5
Introducción	6
Objetivo General.....	8
Objetivo Específico	8
Marco Teórico.....	9
Etiología.....	9
Presentación clínica	10
Clasificación anatómica (WHO).....	10
Clasificación histológica	16
Patrón de distribución.....	17
Estadificación clínica del linfoma	17
Diagnóstico.....	17
Tratamientos.....	20
Pronóstico.....	40
Caso clínico reportado.....	41
Reseña	41
Discusión	51
Conclusión.....	54
Referencias	56

Lista de Tablas

Tabla 1: Linfoma extranodular	13
Tabla 2: Conversión Kg PC a m ² SC en el canino	22
Tabla 3: Protocolo de quimioterapia combinada de la Universidad de Wisconsin Madison para perros con linfoma	34
Tabla 4: Protocolos quimioterapéuticos combinados para el tratamiento del linfoma.....	36
Tabla 5: Leucograma.....	43
Tabla 6: Hemograma	43
Tabla 7: Bioquímica sanguínea	43

Lista de Figuras

Figura 1	46
Figura 2	46
Figura 3	47
Figura 4	48

Resumen

Durante el ejercicio diario de la medicina veterinaria, llegan reportes de diversas enfermedades de tipo oncológico que van en aumento en los caninos; el linfoma canino es una de las patologías que cada día cobra más fuerza debido al grado de magnitud que representa. Considerarlo como diagnóstico diferencial ante eventuales alteraciones que se evidencien en el paciente, es de vital importancia, ya que es un tumor hematopoyético que puede generar diversa signología y en un momento inicial de la evaluación clínica no detectarse a tiempo. Debido a su alta incidencia y prevalencia, es importante tener un mejor acercamiento que permita comprender el mecanismo que origina la enfermedad; conocer más de su proceso patológico; del tipo de tumor y sus alternativas terapéuticas para establecer un pronóstico en los pacientes que la padecen. Realizar una revisión literaria permite complementar y tener mayor claridad de lo que se observa en la clínica; además contribuye a que se pueda dar una mejor comunicación con el propietario, acompañándolo en el proceso y garantizando una evolución satisfactoria que beneficie la calidad de vida del paciente.

Palabras clave: Linfoma, neutropenia, linfocitos B y T, CHOP 19, quimioterapia

Introducción

El linfoma canino es una neoplasia de tipo linfoide que presenta alta incidencia en la especie canina. Se origina en la línea celular linfoide de células T y B y se ha empleado un sistema de clasificación que permite tener mayor claridad sobre el grado de alteración sistémico y así obtener un mejor pronóstico. Su clasificación se da de acuerdo a la distribución anatómica, en el aspecto histológico y en el inmunofenotipado, el cual se ha vuelto rutinario en el área de oncología. La forma más común de presentación del linfoma canino es de tipo multicéntrico en el cual hay una linfadenopatía periférica bilateral simétrica, que puede estar acompañada de hepatoesplenomegalia, compromiso de médula ósea y llegar a múltiples sistemas. Los nódulos linfáticos son firmes y tienen aumento de tamaño considerable, no dolorosos a la manipulación. Sin embargo la manifestación clínica del linfoma varía de acuerdo al órgano afectado y a la presencia de síndrome paraneoplásico.

En la clínica veterinaria lasallista Hermano Octavio Martínez López f.s.c. ingresan pacientes oncológicos con cuadros clínicos crónicos compatibles con linfoma. Sin embargo se reporta el caso de un paciente canino, Labrador, color chocolate de 11 años, que presentaba inflamación testicular. Este había sido atendido inicialmente en otro centro veterinario en el cual se le aplicó antibiótico para el proceso infeccioso, pero debido a que no se evidenciaba mejoría, el propietario decidió consultar una segunda opinión. En el examen físico realizado se encontró un proceso inflamatorio a nivel escrotal y prepucial, con edema y marcado eritema, jadeo constante y el resto de constantes fisiológicas dentro de los rangos para la especie. Al paciente se le toman exámenes complementarios tales como muestra sanguínea para perfil básico, en el

cual hay alteración de la línea blanca con leucocitosis , neutrofilia , linfocitosis absoluta con linfocitos reactivos y un aumento de ALT en 153 U/L (VR: 21 – 102 U/L). Se realiza hisopado y PAF prepucial con toma de placas de rayos x. Se hace formulación médica para tratar el proceso inflamatorio, sin embargo el paciente no evoluciona, aumentando la inflamación y evidenciándose un aumento bilateral a nivel submandibular que se extiende a cuello. Durante la hospitalización se observa que los nódulos linfáticos preescapulares, submandibulares y poplíteos se encuentran de gran tamaño, se hace PAF de linfonódulos y se diagnóstica como linfoma canino.

Objetivos

Objetivo General

Realizar una revisión de la literatura disponible sobre la epidemiología, clínica y tratamiento del linfoma canino.

Objetivos Específicos

Revisar los aspectos relacionados con la epidemiología y patogenia que se presenta en el desarrollo de un linfoma canino.

Conocer las pautas definidas que permiten su clasificación de acuerdo a su localización anatómica o en criterios histológicos, citológicos e inmunofenotípicos.

Identificar los protocolos disponibles para el tratamiento neoplásico.

Reportar un caso clínico de linfoma canino, con el fin de correlacionar la literatura con la práctica y poder hacer una discusión en base a argumentos sólidos.

Marco Teórico

El linfoma es el tumor hematopoyético más común del perro (5-7% de todas las neoplasias de esta especie y el 90% de los tumores hematopoyéticos). Puede ser diagnosticado a cualquier edad, pero se presenta mayoritariamente en edades comprendidas entre 6-7 años. No se ha encontrado una predisposición por sexo, pero sí se evidencia una mayor predisposición racial en Bóxer, Bullmastiff, Labrador retriever, Basset hound, Rottweiler, Cocker spaniel, San bernardo, Scottish terrier, Airedale terrier, Bulldog inglés y Golden retriever (Torres de la Riva et al., 2013; Villamil et al., 2009; Zandvliet, 2016).

Etiología

Su etiología se considera multifactorial debido a que no se ha identificado un agente etiológico único. Hay un componente genético, ya que las neoplasias son muy prevalentes en algunas razas y líneas sanguíneas (Modiano et al., 2005); atribuyendo a una trisomía del cromosoma 13 y 31, por lo que la endogamia y el mejoramiento de línea perpetúan el riesgo genético (Modiano et al., 2005). Se han considerado causas ambientales como vivir cerca a zonas industriales y de constante polución; estar en contacto con herbicidas, pinturas, asbestos o disolventes; exposición a radiación y campos electromagnéticos, los cuales incrementan el riesgo de padecer linfoma canino (Takashima U. et al., 2012). Inicialmente durante los estudios de la posible etiología del linfoma canino, se empleó la teoría de que estaba relacionado al contacto con el herbicida ácido 2,4- diclorofenoxiacético ; pero diferentes estudios han evaluado casos de animales con exposición al químico y la presentación de la enfermedad , afirmando

en que no hay una relación consistente ni concluyente (Kaneene y Miller 1999; Garabrant y Philbert, 2002; Gavazza, et al., 2001).

Las alteraciones ambientales juegan un rol importante en la carcinogénesis; aunque las mutaciones en el gen supresor tumoral p53 son relativamente raras en el linfoma; parece que su expresión es común en animales más viejos, especialmente en linfomas de alto grado y posiblemente de células T (Sueiro et al., 2004). Aumento de la fosforilación de Rb (retinoblastoma) y la activación posterior de CDK4, es común en el linfoma de células T de alto grado y podría ser resultado de la eliminación de p16 / pérdida del cromosoma 11 (Fosmire et al., 2007); además esta fosforilación de Rb en células B de alto grado parece correlacionarse con la trisomía del cromosoma 13 del perro (Fosmire et al., 2007).

Presentación clínica

Presenta una clasificación basada en la distribución anatómica, en el aspecto histológico, patrón de distribución y en el inmunofenotipo, además que el cuadro puede ser de mayor complejidad con la presencia de un síndrome paraneoplásico (Zandvliet, M., 2016).

Clasificación anatómica (WHO)

Linfoma Multicéntrico

Caracterizada por linfadenopatía generalizada con o sin hepatomegalia, esplenomegalia o lesiones extranodales (como oculares, cutáneas, renales o neurales). Solo del 10-20 % de los perros diagnosticados están clínicamente enfermos, presentándose la mayoría de casos como perros sanos con linfadenopatías

generalizadas. Perros con subestadio b (signos clínicos), los hallazgos suelen ser inespecíficos, como pérdida de peso, anorexia o letargo. Frecuentemente el dueño encuentra una o varios nódulos linfáticos aumentados de tamaño entre 5 a 15 veces su tamaño normal, indoloro y móvil, motivo por el cual lo anima a visitar el veterinario.

La mayoría de los linfomas multicéntricos están causados por linfocitos B, los cuales al aumentar de tamaño obstruyen el drenaje linfático que ocasiona edema y dificultad respiratoria. El 20% de casos en caninos presentan signos de hipercalcemia y una menor cantidad mostrará alteraciones hemodinámicas, tromboembolismo, lesiones oculares (desprendimiento de retina, vasos sanguíneos tortuosos), signos neurológicos e infecciones (Zandvliet, M, 2016).

Linfoma mediastínico

Se origina de linfocitos T, desarrollándose principalmente en caninos jóvenes como una linfadenopatía mediastínica anterior, que puede estar acompañada por derrame pleural y en ocasiones con infiltración de la medula ósea.

El paciente ingresa a consulta con signos respiratorios y del tracto digestivo superior como tos, disnea, regurgitación o síndrome de Horner. Algunos perros muestran marcado edema cefálico y en el cuello, que se producen por la compresión de los nódulos linfáticos mediastínicos anteriores agrandados (síndrome de la vena cava anterior); otros incluso muestran signos de hipercalcemia.

A la exploración clínica se observa que las alteraciones suelen estar limitadas a la cavidad torácica e incluyen sonidos broncovesiculares disminuidos, desplazamiento de

los sonidos pulmonares normales hacia la cavidad torácica dorsocaudal y sonido mate que se percibe a la percusión de la cavidad torácica ventral (Couto y Nelson, 2008).

Linfoma digestivo

En su mayor parte se originan de los linfocitos B, caracterizado por una infiltración gastrointestinal aislada, difusa o multifocal, con o sin linfadenopatía intraabdominal. Suelen presentar signos del tracto gastrointestinal, tales como vómitos, anorexia, diarrea y pérdida de peso. Ocasionalmente se desarrollan signos compatibles con obstrucción intestinal o con peritonitis, producidos por la rotura de una masa linfomatosa. La exploración clínica suele revelar una masa o masas intraabdominales y asas intestinales engrosadas cuando hay linfoma difuso del intestino delgado. En los perros con linfoma colorrectal pueden aparecer masas linfomatoides polipoides asomando a través del ano (Couto y Nelson 2008; Zandvliet, 2016).

Linfoma extranodular

Afecta a cualquier órgano o tejido. Los signos clínicos y los hallazgos de la exploración física son extremadamente variables y dependen de la localización de la masa o de las masas. En general, la signología surge por la compresión o el desplazamiento de las células parenquimatosas normales en el órgano afectado. Los signos clínicos típicos y los hallazgos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 Linfoma extranodular

Forma anatómica	Presentación clínica
Sistema nervioso	Se presenta típicamente como una enfermedad multifocal y puede dar lugar a signos clásicos como convulsiones, cambios en el estado mental, ataxia y paresia / parálisis, pero también se ha informado diabetes insípida central (Nielsen et al. 2008).
Ojo	Infiltrado linfocitario (principalmente de linfocitos B) que puede ser intraocular, en conjuntiva palpebral y tejido linfoide del tercer párpado. Uveítis. Desprendimiento de retina. Glaucoma. Puede progresar a una enfermedad neurológica central (Wiggans et al. 2014).
Riñón	Renomegalia, masas renales. Polidipsia/poliuria, azotemia, eritrocitosis.
Pulmón	Tos, disnea. Infiltración alveolar, bronquial y /o intersticial; derrame pleural y linfadenopatía (Geyer et al. 2010).
Hígado	Ictericia, dolor abdominal, leucocitosis, neutrofilia, hipoalbuminemia o hiperbilirrubinemia.

Datos obtenidos de Couto G, Nelson R. Medicina interna en pequeños animales

Linfoma cutáneo primario epiteliotrópico

Afecta a caninos geriátricos (edad promedio de 11 años) sin una predisposición racial clara, con linfocitos T neoplásicos, especialmente T CD8+ citotóxicos, que poseen un tropismo específico por la epidermis y estructuras anexas. Estos expresan también altos niveles de β -integrina, que es una molécula de adhesión intercelular, por lo que

tendría un rol en el epiteliotropismo observado en la enfermedad. Los pacientes se presentan usualmente con una historia de dermatitis crónica y en algunos casos, pueden estar afectadas las uniones mucocutáneas de la mucosa oral. En las fases más avanzadas de la enfermedad, pueden estar involucrados otros órganos (Fontaine et al., 2009). Hay 3 formas reconocidas, las cuales van de acuerdo a su comportamiento (Roldan, W, 2017)

- ***Reticulosis pagetoide localizada o generalizada***: Se caracteriza por una descamación exfoliativa con eritrodermia, alopecias, erosiones y úlceras sin evidencia de masas palpables. Se pueden afectar las uniones mucocutáneas y las almohadillas con despigmentación.

- ***Micosis fungoide clásica***: Se presentan con parches alopécicos y placas que suelen evolucionar a masas dermoepidérmicas circular característica, elevada, eritematosa con forma de rosquilla, cuya región central es de tejido normal (Couto y Nelson, 2010; Machicote y González, 2008).

- ***Síndrome de Sèzary***: Se caracteriza por un cuadro clásico simultáneo de micosis fungoide con afección de nódulos linfáticos y circulación sanguínea de células tumorales. Es una forma muy rara de enfermedad, con eritrodermia, descamación y parches alopécicos con abundante prurito.

Linfoma cutáneo primario no epiteliotrópico o dérmica

Es una forma más agresiva que se disemina con rapidez desde lesiones cutáneas múltiples para luego comprometer otras partes del organismo como son nódulos linfáticos, vísceras abdominales y médula ósea (Cartagena, JC., 2010). Se presenta

como nódulos rojo-violáceos solitarios o múltiples de localización dérmica o subcutánea. También se pueden presentar a modo de placas infiltrativas en cualquier parte del cuerpo (Machicote y González, 2008).

Linfoma cutáneo secundario

Se le denominan secundario, ya que se producen luego de un linfoma originado en otros tejidos. En el inmunofenotipado aparecen células de predominio B (Dobson y Duncan, 2014).

Síndrome paraneoplásico

En el linfoma canino se presenta comúnmente la hipercalcemia, como resultado de la producción de péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTH - rp), producida por linfoblastos de células T CD4 +. Presenta una estructura y función similar a la hormona paratiroidea (PTH) y causa hipercalcemia por la resorción ósea y reabsorción de calcio en los túbulos renales. Sin embargo hay que considerar que el aumento no es exclusivamente por PTH - rp, ya que en una minoría de casos los valores pueden estar dentro del rango. También hay citoquinas y hormonas asociada a tumores malignos como 1,25 - dihidroxivitamina D, e interleuquina 1, pero existen pocos trabajos que lo sustenten (Dobson y Duncan, 2014).

La hipercalcemia reduce la respuesta de los conductos colectores a la hormona antidiurética (ADH) que conduce a la diabetes insípida renal y al aumento de los niveles de calcio en la orina, reduciendo la reabsorción de sodio en el asa ascendente de Henle. Si no hay una adecuada ingesta de agua por el animal, la deshidratación conducirá a

una azotemia prerrenal, sumado al daño tubular como consecuencia de una hipercalcemia prolongada junto a una hiperfosfatemia.

Diagnóstico del síndrome paraneoplásico: Generalmente se basa en la presentación clínica, resultados de la bioquímica sanguínea, urianálisis completo, radiografías abdominal y torácica y aspirado de nódulos linfáticos. Se pueden medir niveles PTH - rp, PTH si se sospecha de alteración tiroideas y metabolitos de la vitamina D (Ettinger y Feldman, 2007).

Otros síndromes paraneoplásicos incluyen gammapatia monoclonal, hipoglicemia, policitemia, eosinofilia, anemia hemolítica inmunomediada, trombocitopenia inmunomediada y polimiositis (Couto y Nelson, 2008).

Clasificación histológica

Se basa según Kiel (1991) con la intención de relacionar el tipo celular con el pronóstico.

Bajo grado de malignidad

Se componen de células de pequeño tamaño, con un índice mitótico bajo, de progresión lenta. Presentan una respuesta menor a la quimioterapia: Linfocítico (leucemia linfocítica crónica, micosis fungoide, síndrome de Sézary), linfoplasmocítico, linfoplasmocitoide, centrocítico, centroblástico/centrocítico (folicular/difuso).

Alto grado de malignidad

La mayoría son células de tipo B. Centroblástico, linfoblástico (tipo de Burkitt, tipo células contorneadas) e inmunoblástico.

Patrón de distribución

Difuso: Se caracteriza por extensiones de linfocitos neoplásicos que van sustituyendo la arquitectura tisular normal.

Nodular: Es cuando hay agregados nodulares de linfocitos neoplásicos en el tejido.

Estadificación clínica del linfoma

Se clasifica en 5 estadios definidos por la organización mundial de la salud (OMS)

Clasificación según la signología clínica

A: Sin signos clínicos de enfermedad.

B: Con signos clínicos de enfermedad.

Estadio 1: Afecta solo a un nódulo linfático o a tejido linfoide en un solo órgano (excluyendo la médula ósea).

Estadio 2: Afecta varios nódulos linfáticos en una región.

Estadio 3: Afección linfonodular generalizada.

Estadio 4: Están afectados hígado y/o bazo.

Estadio 5: Manifestación en sangre y afección de la médula ósea y/u otros sistemas orgánicos.

Diagnóstico

Alteraciones hematológicas y bioquímicas

En el perfil de química hematológica se puede encontrar una anemia no regenerativa leve a moderada, normocítica-normocrómica; si es regenerativa pueden

reflejar una hemorragia (como por linfoma GI) o hemólisis concomitante. En ocasiones se han notificado recuentos elevados de glóbulos rojos (policitemia) en el linfoma renal, debido a una secreción inapropiada de eritropoyetina (Latimer K.S et al., 2005).

Inicialmente y en la mayoría de casos se puede presentar una leucocitosis con neutrofilia (con o sin desviación a la izquierda) como respuesta inflamatoria, linfopenia y presencia de células linfoides atípicas. Cuando los linfocitos neoplásicos alcanzan la médula ósea, se presenta un perfil sanguíneo leucémico, citopenias y anomalías leves en el perfil hemostático que serían consistentes con la hipercoagulabilidad; se puede presentar hipoproteïnemia especialmente en linfomas gastrointestinales o hiperproteïnemia como resultado de la gammapatía monoclonal por las células del linfoma; ocasionando el desarrollo de síndromes de hiperviscosidad (Andreasen E.B. et al., 2012 ; Latimer K.S. et al., 2005).

La presencia de hipercalcemia de origen desconocido debe ser el primer factor para enfocar el diagnóstico. Aumento del BUN y creatinina pueden aparecer de forma secundaria a una infiltración tumoral en el riñón, nefrosis hipercalcémica o deshidratación. Aumento de globulinas séricas de tipo monoclonal, enzimas hepáticas o bilirrubina

Inmunofenotipado, citología e histología

La evaluación citológica con aspirado de aguja fina es un medio ideal para un diagnóstico definitivo; si bien es preferible recurrir a una biopsia de nódulos linfáticos; la citometría de flujo ayuda a disminuir la necesidad de biopsias excisionales. Histológicamente se observa necrosis licuefactiva central de los linfonódulos con zonas extensas de necrosis y engrosamiento de la cápsula. Hay varios criterios morfológicos

que incluyen el patrón de crecimiento, tamaño nuclear, morfología nuclear (patrón de cromatina, número y localización de nucléolos) e índice mitótico. Para el inmunofenotipo de células B se emplean anticuerpos CD20, CD21, CD79a y PAX5 y para linfoma de células T se emplean anticuerpos CD3, CD4 y CD8. Se pueden realizar biopsias de médula ósea, sin embargo al ser un procedimiento invasivo, debe evaluarse el examen citológico de una sola muestra de aspiración medular y solo en casos de que haya una implicación masiva de ésta. Actualmente no se recomienda realizar una biopsia de médula ósea (Zandvliet, 2016).

El 60-80% de los linfomas provienen de linfocitos B y este es un predictor positivo importante asociado con una mayor tasa de recuperación y supervivencia con una remisión más prolongada. La prevalencia de razas con células B incluye Cockers y Dobies. Los Goldens tienen células B y T. La presencia de células T son indicador negativo, asociado con un menor pronóstico (Zandvliet, 2016).

Diagnóstico por imagen

Las radiografías torácica y abdominal revelan los hallazgos anormales en el 70% de los casos de linfoma canino e incluyen linfadenopatías, infiltrados pulmonares, presencia de masa mediastínica craneal, hepatomegalia, esplenomegalia, renomegalia o masas intraabdominales (Zandvliet, M., 2016; Couto, G., Nelson, R., 2008).

Las radiografías de contraste del tracto gastrointestinal superior suelen revelar alteraciones en la mayoría de los animales; estas incluyen irregularidades de la mucosa, defectos del relleno luminal y engrosamiento irregular de la pared, que sugieren infiltración mural (Couto y Nelson, 2008).

La ecografía es útil para evaluar con precisión el tamaño y la arquitectura de los nódulos linfáticos y una herramienta empleada para realizar aspirados de aguja fina o biopsias. Estas se realizan tanto de nódulos como de médula ósea y son necesarios para efectuar citologías, citometría de flujo y análisis clónico de PCR (Couto G., Moreno N., 2013).

Técnicas de PCR

La técnica más reciente es el ensayo de PCR para el reordenamiento del receptor de antígeno (PARR), que amplifica las regiones variables de los genes de la inmunoglobulina y los receptores de células T. La presencia de pico monoclonal u oligoclonal es altamente sugerente de linfoma canino; sin embargo algunas infecciones (Ehrlichiosis monocítica) y otras enfermedades neoplásicas (leucemia mieloide aguda) pueden dar lugar a resultados falso positivos (Burnett et al., 2003).

El PARR puede usarse para inmunofenotipificación, pero es menos preciso que las técnicas basadas en anticuerpos y debe reservarse para aquellos casos en los que no hay muestra disponible para inmunotinción o citometría de flujo (Thalheim et al., 2013).

Tratamientos

Es importante realizar un evaluación del estado del paciente antes de comenzar el tratamiento , este va de acuerdo al esquema de estadificación de la organización mundial de la salud (OMS), examen físico, evaluación de la sangre periférica y médula ósea, y exámenes citológicos del aspirado con aguja fina (Couto G., Moreno N., 2013).

Dado el fuerte efecto negativo de la hipercalcemia y el inmunofenotipo de células T en el pronóstico, se recomienda incluir estas dos pruebas en el protocolo de estadificación. Tanto las radiografías torácicas como la ecografía abdominal deben ser consideradas para evaluar si hay alguna masa mediastínica craneal (Meulen, D.J., 2002).

Cirugía

Se emplea en casos de linfoma digestivo que requieren una celiotomía u otras técnicas (laparoscopia o técnicas asistidas por laparoscopia) para obtener material para biopsia. En el caso de masas intestinales solitarias, resección y anastomosis quirúrgica con el fin de evitar una perforación intestinal.

Los casos de linfoma espinal o de masas cutáneas solitarias también pueden requerir un tratamiento quirúrgico, pero debe complementarse con quimioterapia (Cartagena, J.C., 2010).

Quimioterapia

Antes de comenzar el tratamiento farmacológico es esencial establecer los parámetros hematológicos basales para realizar los futuros controles de la mielosupresión asociada con el tratamiento. La mayoría de los estudios relacionados con la terapia se centran en tratamiento quimioterapéutico del linfoma multicéntrico intermedio a alto y la información sobre el óptimo tratamiento para las formas de bajo grado y extranodales es limitado.

Dosificación: La dosificación se realiza basándose en una tabla de conversión de peso corporal (Kg) a superficie corporal (m²) (Kraft W., 2011). Ver tabla 2.

Tabla 2 Conversión Kg PC a m² SC en el Canino.

Kg PC	m ² SC	Kg PC	m ² SC	Kg PC	m ² SC	Kg PC	m ² SC	Kg PC	m ² SC
1	0.10	11	0.49	21	0.76	31	0.99	41	1.21
2	0.16	12	0.52	22	0.78	32	1.01	42	1.22
3	0.21	13	0.55	23	0.81	33	1.03	43	1.24
4	0.25	14	0.58	24	0.83	34	1.06	44	1.26
5	0.29	15	0.60	25	0.85	35	1.08	45	1.27
6	0.33	16	0.64	26	0.88	36	1.10	46	1.29
7	0.37	17	0.66	27	0.90	37	1.12	47	1.30
8	0.40	18	0.69	28	0.92	38	1.14	48	1.33
9	0.43	19	0.71	29	0.94	39	1.16	49	1.35
10	0.46	20	0.74	30	0.96	40	1.18	50	1.37

Respuesta al tratamiento: Hay que considerar las medidas de respuesta del tratamiento, definiéndolas de la siguiente manera.

Remisión /respuesta completa

Desaparición completa del tumor y de sus signos.

Remisión parcial

Reducción tumoral ligeramente mayor o igual al 50%.

Enfermedad estable

No hay aumento ni reducción del tumor y sus signos clínicos.

Inducción

Fase de la quimioterapia en la cual el objetivo es inducir a la remisión

Mantenimiento

Fase del protocolo farmacológico empleada para mantener al paciente en remisión. Frecuentemente es menos intensa que la terapia de inducción previa

Terapia de rescate (salvamento)

Es el tratamiento utilizado para reinducir la remisión después que el paciente falle en un protocolo previo y la enfermedad reaparezca clínicamente

Adyuvante

Quimioterapia utilizada después de la cirugía o terapia de radiación para retrasar la recurrencia o metástasis a distancia.

Neoadyudante

Quimioterapia utilizada para disminuir la mayor parte del tumor primario antes de otros tratamientos como la cirugía.

Cadencia: Los medicamentos deben ser administrados a intervalos que permitan la muerte del máximo de células tumorales, pero con una adecuada recuperación de las poblaciones normales. Para fármacos mielosupresores como doxorubicina y ciclofosfamida, el conteo de células sanguíneas de la serie blanca generalmente alcanza el punto más bajo a los 7-10 días después de la administración de dosis máximas tolerables y se ha recuperado en el día 21, por lo que se emplean ciclos de tratamiento de 3 semanas de duración (Dobson, 2014).

Toxicidad y efectos adversos

Se debe evaluar el comportamiento del paciente una vez administrada la infusión de las drogas quimioterapéuticas y tomar medidas que ayuden a contrarrestar la signología presentada.

Toxicidad inmediata: Indica la inmediatez de la signología en un tiempo 24- 48 horas, en la cual se observa vómito (de origen central), anorexia, fiebre, eritema y flebitis, generando incluso una reacción anafiláctica.

- Droga de elección es maropitant 2 mg / kg PO o 1 mg / kg SC. Hay que mantener la administración durante 4 días.
- La doxorubicina puede causar arritmias cardíacas, las cuales desaparecen si la infusión es lenta, es decir, mayor de 30 minutos. Como prevención usar: Clorfeniramina 0,5 mg / kg IM, dexametasona 0,1 mg / kg SC, metilprednisolona 1 mg / kg EV.

Toxicidad temprana: Se presenta en un tiempo 1 a 4 días después , iniciando con un efecto directo sobre el epitelio gástrico e intestinal , tales como anorexia (origen central), vómitos y diarrea , incluso se han presentado casos de pancreatitis con L-asparaginasa y prednisona/prednisolona.

Supresión de médula ósea.

La médula ósea se ve afectada debido a su alto índice mitótico generando neutropenia y trombocitopenia especialmente en tratamientos prolongados. Los neutrófilos tienen un tiempo de diferenciación en la médula ósea de 5 a 7 días y en circulación de 6 horas y las plaquetas circulan por 7 días. Durante la quimioterapia

pueden reducirse hasta 70.000- 80.000 plaquetas / μ l. Las trombocitopenias severas son poco comunes, pero pueden ocurrir con lomustina, doxorubicina, citarabina y melfalán; por el contrario, con Vincristina se presenta una trombocitosis (Del castillo, 2018).

Neutropenia.

Debe interpretarse junto a los signos clínicos, especialmente cuando hay decaimiento, anorexia, debilidad, fiebre y vómitos. Con neutrófilos $< 1.000/ \mu$ l hay riesgo de sepsis, con daño a los eritrocitos y translocación bacteriana (Gram negativos), por ende debe considerarse retrasar el tratamiento.

Es importante realizar un monitoreo completo en cada una de las visitas del paciente con un recuento sanguíneo completo, y como medida preventiva ante casos de pacientes con decaimiento, administrar antibióticos de amplio espectro tales como trimetoprim/sulfonamidas o fluoroquinolonas (Del castillo, 2018).

También está indicado la administración de factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF), para incrementar el número de neutrófilos. Debido a que es un producto recombinante humano, existe el potencial de generarse una reacción cruzada de anticuerpos; por lo que su uso se restringe a máximo 3 dosis cada 24 horas 2.5-10 μ g/kg SC.

Toxicidad retardada: La ciclofosfamida puede generar cistitis hemorrágica estéril y cardiotoxicidad acumulativa.

Extravasación: Algunos agentes quimioterapéuticos son vesicantes y pueden inducir una irritación o necrosis tisular si se vierten fuera de la vena o se extravasan, en

medicina veterinaria los medicamentos habituales son vinblastina, vincristina, mitoxantrona, cisplatino y doxorubicina.

Fármacos

Los fármacos quimioterapéuticos actúan sobre las fases del ciclo celular, induciendo daños al ADN, apoptosis o alterando la mitosis.

Agentes alquilantes: Actúan mediante la unión cruzada del ADN después de la inserción cruzada de un grupo alquilo y se consideran no específicos del ciclo celular

Ciclofosfamida.

Su activación metabólica se da en el citocromo P450 hepático formando aldofosfamida, la cual al ingresar a la célula tumoral se convierte en acroleína y fosforamida mostaza, esta última sería la causante de los efectos citotóxicos (Del castillo, 2018). Su excreción es renal, sin embargo la acroleína es irritante para la vejiga, induciendo cistitis hemorrágica.

Efectos adversos de la Ciclofosfamida

- Mielosupresión (7 días)
- Gastrointestinal (anorexia en gatos)
- Alopecia (capa de crecimiento continuo)
- Cistitis hemorrágica (sustituir por clorambucilo o melfalán): Los signos clínicos incluyen hematuria, disuria y polaquiuria. El tratamiento consiste en primer lugar suspender el fármaco, administrar antibióticos y antiinflamatorios. Como medida profiláctica para disminuir su toxicidad es administrar el fármaco en las mañanas

con furosemida 1 a 2 mg / kg, AINE/ corticoide, realizar cultivos de orina, antiespasmódicos, durante 3 a 6 meses (Del castillo, 2018).

Clorambucilo.

Fármaco alquilante que se difunde de modo pasivo y se metaboliza en el hígado. La absorción oral es muy rápida y tiene excreción inactiva en heces y orina.

Efectos adversos: Generalmente es bien tolerado, puede presentarse leve signología gastrointestinal, supresión de medula ósea tardía.

Melfalán

Efectos adversos: Puede inducir mielosupresión, alopecia y con el uso crónico trombocitopenia

Lomustina

La lomustina es un alquilante del ADN y ARN pero bien empleada es una buena droga. Es bastante liposoluble, por lo que atraviesa la barrera hematoencefálica rápida y eficientemente, y requiere activación hepática, elevando las enzimas hepáticas. Se ha empleado en linfoma cutáneo y tumores cerebrales.

Efectos adversos de la lomustina

- Mielosupresión: 1- 6 semanas
- Trombocitopenia (10- 21 días)
- Hepatotoxicidad: Por lo que es ideal agregar silimarina.

Antibióticos antitumorales

Doxorrubicina

Es un antibiótico derivado de la actinobacteria *Streptomyces peucetius*. Se intercala con el ADN, inhibiendo la síntesis de ARN y ADN, altera la membrana celular, oxida lípidos e induce a apoptosis.

Efectos adversos de la doxorrubicina: mielosupresión, alopecia, trastornos gastrointestinales, estomatitis, extravasación.

Intoxicación cardíaca: Es carditóxica en pacientes con soplo o predisposición racial a cardiomiopatía dilatada. Inicialmente se pueden presentar arritmias durante o poco después de administrar el fármaco, aunque es transitorio. En una forma crónica se desencadena una cardiomiopatía dilatada y daño al miocito (Dobson, 2014).

Precauciones en el manejo: Es de manejo EV, lento y diluido durante 30 a 40 minutos. Debe monitorearse la tasa de infusión (0,5 mg/ ml.), ecocardiografía (fracción de acortamiento) antes y durante la administración. Si la fracción de acortamiento se reduce, dar carvedilol 0,5 mg/ kg/ 12 horas. El uso de dexarazoxano, reduce la cardiotoxicidad de forma significativa. Actúa como un quelante del hierro y finalmente disminuye la formación de oxígeno activo (Dobson, 2014). En el momento de la infusión, aplicar maropitant durante 3 a 4 días para evitar la sensación de náuseas y malestar.

Tener cuidado con la extravasación ya que genera irritación local y celulitis, si esto sucede; durante el incidente aspirar sangre, infiltrar con solución salina, aplicar una pomada con hidrocortisona e infiltrar los bordes de la cicatriz con corticoides (Del castillo

N. 2018). También se ha recomendado el uso de DMSO aplicado de forma tópica (Thamm y Vail, 2007).

Mitoxantrona

Se emplea como tratamiento de rescate o sustituto de la doxorubicina, así como para el carcinoma de las células de transición y carcinoma de las células escamosas (Dobson, 2014). Es un análogo sintético de la doxorubicina, eliminándose por heces y en orina con menos de un 30% sin cambios. Hay que tener cuidado con la mielosupresión y sus efectos adversos, además, incluyen, alopecia, trastornos gastrointestinales, letargia.

Las dosis altas de metotrexato requiere una vigilancia constante de las concentraciones de fármaco en plasma y el rescate de la toxicidad potencialmente mortal con leucovorina (ácido folínico 0,25). Por lo tanto, ya no se utiliza en la mayoría de los protocolos veterinarios (Del castillo, 2018).

Alcaloides vegetales (Vinca)

Se derivan de la planta vincapervinca. Se unen al ensamblaje de los microtúbulos y previenen la formación normal y la función del huso mitótico, resultando en una detención de la división celular.

Vincristina

Actúa de manera selectiva durante la fase M (mitosis) del ciclo celular. Se une a la tubulina, induciendo la ruptura del huso mitótico. Se metaboliza vía hepática por parte de la citocromo P450, siendo su principal vía de eliminación la bilis (70 %) y solo 12 % en orina (Formulario nacional de medicamentos, 2019).

Efectos adversos

- Mielosupresión
- Trastornos gastrointestinales,
- Trombocitosis
- Neurotoxicidad periférica en tratamientos prolongados
- Ileoparalítico y estreñimiento (gatos)
- Extravasación. : la indicación para estos casos es más limitada, se ha recomendado la infiltración de hialuronidasa (1 ml por cada ml extravasado) en la zona (Spugnini, 2002).

Vinblastina

Mecanismo de acción: Se une al huso mitótico y previene su ensamblaje.

Metabolismo hepático y excreción biliar.

Efectos adversos: Mielosupresión (4-9 días), alopecia, leve toxicidad gastrointestinal, neurotoxicidad menor que la vincristina.

Antimetabolito*Metotrexato*

Inhibe la síntesis de la timidina y purina, que son esenciales en la replicación del ADN. Inicialmente es metabolizado por la flora gastrointestinal cuando se administra vía oral y luego se metaboliza en el hígado, para eliminarse en la orina.

Efectos adversos: Vómito, diarrea, anorexia, mielosupresión (6-9 días), alopecia, toxicidad renal.

Crisantaspase (L- asparaginasa)

Es una enzima bacteriana que inhibe la enzima asparaginasintetasa, disminuyendo la asparagina de la célula tumoral. Tiende a generar anticuerpos por lo que induce a resistencias, siendo su uso como un medicamento de rescate. Se administra subcutáneo e intramuscular.

Efectos adversos. Puede inducir reacción anafiláctica en dosis repetidas, mielosupresión, pancreatitis y coagulación intravascular diseminada.

Derivados del platino

Cisplatino

Es un metal pesado que se une al ADN causando uniones cruzadas intra e intercatenarias, impidiendo la síntesis proteica. Se unen a las proteínas plasmáticas y tisulares, siendo su eliminación renal.

Efectos adversos y precaución: Nefrotoxicidad por lo que debe administrarse inicialmente fluidoterapia con solución salina y luego una infusión del fármaco. Emésis, neutropenia, trombocitopenia, alopecia ocasional.

Carboplatino

Es menos nefrotóxico que el cisplatino y no requiere la administración de fluidos. Puede presentarse mielosupresión a los 11-14 días.

Corticosteroides

Inhiben la formación del óxido nítrico a través de la inhibición de la óxido-nítrico sintetasa, también inhiben la bradicinina y sus efectos inflamatorios, además de estabilizar la membrana de los lisosomas disminuyendo su acción fagocítica. Este efecto

antiinflamatorio afecta la expresión de determinados genes , se conoce que la COX-2 está inducida por lipopolisacáridos, citoquinas, IL 1, IL2, TNF, oncogenes, factores de crecimiento, promotores tumorales (Del castillo, 2018).

Protocolos quimioterapéuticos

Monoquimioterapia

Se emplea por sus bajos costos y menor tiempo empleado 6 meses, son útiles pero como intento paliativo, debido a que son menos eficaces (Couto y Moreno, 2013).

Doxorrubicina.

Es el protocolo de quimioterapia de un solo fármaco más efectivo y económico 30 mg/ m² (1 mg/ kg) iv, cada 21 días como infusión endovenosa lenta. Generalmente se dan 5 dosis en el transcurso de 15 semanas. La tasa de remisión completa es del 70%-85 % y una media de remisión y tiempo de supervivencia de 5 y 7 meses respectivamente.

Prednisolona.

2 mg/kg VO SID por 7 días, permite remisiones cortas de aproximadamente 2 a 4 meses. Este protocolo es paliativo, con poca o nula respuesta a la terapia y los propietarios deben ser advertidos de esta situación. Las ventajas se dan por el bajo costo y la ausencia de mielosupresión. Las desventajas incluyen la inducción de un fenotipo resistente a la quimioterapia, de tal manera, que si el cliente decidiera en el futuro utilizar un protocolo más agresivo cuando el tumor regrese, esta no será satisfactoria, presentando tiempos de remisión y supervivencia más cortos.

Lomustina (CCNU).

60 mg/m² VO, cada 3 semanas. No se recomienda debido al pobre control del tumor (40 días), supervivencia global (110 días) y potencial toxicidad. Se emplea en protocolos de rescate combinando con L-ASP y prednisona en perros que han recaído, además combinada con esta última se puede tratar el linfoma epiteliotrópico cutáneo.

Multiterapia

Protocolos basados en COP y COAP

Son terapias que emplean COP (ciclofosfamida, vincristina y prednisolona) y COAP (ciclofosfamida, vincristina, Arabinósido de citosina y prednisolona). Las ventajas incluyen el relativo bajo costo asociado al tratamiento y a las pocas drogas utilizadas en el protocolo. Induce una remisión 75% de perros con linfoma. Aproximadamente el 20% de los pacientes entra en remisión en el transcurso de 1 año, y esta alcanza una duración media de 6 meses (Flores S. y Del Riego H., 2012).

Fase de inducción en la remisión COP

Dura 6- 8 semanas inmediatamente después de haberse diagnosticado. El paciente debe ser evaluado semanalmente.

En linfoma multicéntrico o cualquier otra forma anatómica de linfoma, simultáneamente con síntomas neurológicos, se emplea el tratamiento COAP, pero administra arabinósido de citosina en infusión i.v. constante (200-400 mg/m², i.v., en 24 h durante 1-4 días), a fin de alcanzar concentraciones elevadas de este fármaco en el SNC (Couto y Nelson, 2008).

Tabla 3 Protocolos quimioterapéuticos combinados para el tratamiento del linfoma

COAP	
Ciclofosfamida	50 mg/m ² PO cada 48 horas o por los primeros 4 días de casa semana.
Vincristina	0.5 mg/m ² EV cada 7 días.
Arabinósido de citosina	100 mg/m ² EV diariamente por los primeros 4 días del protocolo.
Prednisona	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	50 mg/m ² PO cada 48 horas o por los primeros 4 días de casa semana.
Vincristina	0.5 mg/m ² EV cada 7 días.
Prednisona	40 mg/m ² PO diariamente por 7 días , luego 20 mg/m ² PO cada 48 horas (con ciclofosfamida) por 6 semanas
Mantenimiento	Se administra semanalmente.
ciclofosfamida	Día 3 - 100mg/m ² , PO.
Metotrexato	Día 1 y 5 - 2,5mg/m ² , PO.
Prednisona/prednisolona	Días 1,3,5 y 7 - 20mg/m ² , PO.
COP a dosis alta	
Ciclofosfamida	250-300 mg/m ² PO cada 21 días, durante 1 año. Si hay remisión completa, disminuir a una vez cada 4 semanas por 6 meses adicionales. Interrumpir al tener una remisión completa después del año y medio
Vincristina	0.75 mg/m ² EV cada 7 días por 4 semanas, luego cada 21 días durante 1 año, el mismo día que la ciclofosfamida. Disminuir a una vez cada 4 semanas por 6 meses adicionales. Interrumpir al tener una remisión
Prednisona/prednisolona	1 mg/ kg diariamente por 4 semanas, luego cada 48 horas durante año y medio. Suspender después de una remisión completa al año y medio.

Tomado de Dobson (2014). Manual de oncología en pequeños animales

Fase de mantenimiento COP

Se inicia una vez que han desaparecido todas las masas neoplásicas. Actualmente se menciona que no es tan beneficiosa y lo ideal es emplear protocolos más cortos sin un mantenimiento duradero (Simon et al, 2008). Durante esta fase se

administra via oral el protocolo LMP (ciclofosfamida, metotrexato, prednisona). Los efectos tóxicos del tratamiento LMP de mantenimiento son mínimos.

El paciente se evalúa una vez cada 6 u 8 semanas y el propietario continuará controlando la actividad del animal midiendo el tamaño de los nódulos linfáticos, temperatura, apetito y comportamiento; en caso de alteración se añadirá vincristina al protocolo a la dosis de 0,5-0,75 mg/m² EV, cada 1-2 semanas. Esto suele ser suficiente para reinducir la remisión y mantenerla durante varias semanas o meses.

El mantenimiento se continúa hasta evidenciar que el tumor reaparece. Cuando se produce una recaída se inicia la fase de reinducción, con el protocolo inicial de inducción y vuelve a recibir el protocolo modificado de mantenimiento (Couto y Nelson, 2008).

Protocolos basados en CHOP

Este protocolo ha ido cobrando mayor fuerza, especialmente para linfomas multicéntricos y digestivo difuso; ya que genera una respuesta en más del 80%, remisión en 9 meses y tiempo de supervivencia máximo 1 año cuando se continúa con una terapia de rescate. El tratamiento dura un periodo de tiempo concreto Universidad de Wisconsin madison de 19 y 25 semanas (UW-19 y UW-25 respectivamente), la elección de 19 o 25 semanas depende de la decisión del propietario.

Si la remisión es total en la semana 9, el tratamiento se continúa hasta la semana 11, si la remisión es en la semana 19 el tratamiento finaliza y se evalúa al perro mensualmente ante la posibilidad de recurrencia. Si reincide, se recomienda usar una terapia de reinducción usando el mismo protocolo utilizado para inducir la primera

remisión. Los tiempos de remisión son cortos y más duraderos (Flores y Del Riego, 2012).

Tabla 4 Protocolo de quimioterapia de la Universidad de Wisconsin Madison para perros

Semana de seguimiento	Fármaco , dosis y vía de administración
1	Vincristina: 0.7 mg/m ² EV Prednisona 2 mg /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
10	Sin tratamiento
11	Vincristina: 0.7 mg/m ² EV
12	Ciclofosfamida 250 mg/m ² PO dividido en 4 días
13	Vincristina: 0.7 mg/m ² EV
14	Doxorrubicina 30 mg/m ² EV
15	Sin tratamiento
16	Vincristina: 0.7 mg/m ² EV
17	Ciclofosfamida 250 mg/m ² PO dividido en 4 días
18	Vincristina: 0.7 mg/m ² EV
19	Doxorrubicina 30 mg/m ² EV

Tomado de Dobson (2014). Manual de oncología en pequeños animales

Reinducción de la remisión o «rescate».

La mayoría de pacientes presentan recaídas después de una quimioterapia exitosa y generalmente se desarrolla una resistencia a los medicamentos. En esta fase se debe emplear de nuevo el protocolo inicial que había resultado exitoso, aunque la duración de la segunda remisión puede durar menos en comparación de la primera. Si la reinducción falla se emplean protocolos de rescate.

Protocolo de rescate recomendado: Lomustina 70 mg/m² PO, L-asparaginasa 10.00 unidades/ m² SC y prednisolona administrando a intervalos de 3 semanas. Sin embargo la L-asparaginasa no debe emplearse en perros con un historial previo de pancreatitis o en pacientes con alto riesgo de sufrir una pancreatitis aguda (Withrow, Vail et al., 2007).

Otros protocolos

D-MAC: Dexametasona, melfalán, arabinósido de citosina y actinomicina D. se administra cada 14 días (Álvarez et al., 2006).

- Dexametasona 0,23 mg/kg PO o SC., en los días 1 y 8.
- Actinomicina D a 0,75mg/m², en bolo EV, en el día 1.
- Arabinósido de citosina 200-300mg/m², en goteo EV durante 4 h o SC en el primer día.
- Melfalán 20mg/m² PO día 8.

Se emplea especialmente en pacientes con linfoma multicéntrico. Posee una duración media de remisión de 61 días, en un 70% de los perros con linfoma recurrente.

Posee una toxicidad relativamente baja, comparado con otros protocolos y al paciente se lleva a revisión una vez cada 2 semanas.

El melfalán puede provocar una trombocitopenia crónica grave, debe sustituirse por clorambucilo ($20\text{mg}/\text{m}^2$) después de 4 ciclos. Una vez que el paciente alcanza una remisión completa o parcial después de 4-6 ciclos de D-MAC, puede iniciarse de nuevo el tratamiento de mantenimiento.

Si el tratamiento D-MAC no consigue buenos resultados, se recomienda el empleo del protocolo CHOP de 2-3 ciclos de una vez que el tumor ha remitido.

Cuando se alcanza la regresión del tamaño nodular, se inicia la terapia de mantenimiento después del segundo o tercer ciclo de CHOP. El protocolo de mantenimiento en estos animales también incluye LMP y posiblemente vincristina ($0,5\text{-}0,75\text{ mg}/\text{m}^2$ EV cada semana o cada 2 semanas, alternando las semanas con clorambucilo) o arabinósido de citosina ($200\text{-}400\text{ mg}/\text{m}^2$ por vía subcutánea en semanas alternas, alternando semanas con clorambucilo).

Después de una segunda recaída se administran 2 ciclos adicionales de D-MAC o CHOP. Pasados 2- 3 recaídas más el porcentaje de pacientes en los que puede alcanzarse la remisión disminuye en cada ciclo, debido a la resistencia que desarrollan las células tumorales (Álvarez et al., 2006).

Tratamiento del linfoma extranodal

Se emplea cuando la localización es solitaria, teniendo en cuenta que deben emplearse los medios diagnósticos necesarios para descartar una enfermedad multisistémica. En este caso se realiza cirugía o radioterapia, sin embargo es ideal

realizar un seguimiento, ya que no se debe descartar la probabilidad de que se desarrolle un linfoma sistémico.

Tratamiento del linfoma cutáneo

Este tipo de linfoma tiende a responder menos a la quimioterapia que el linfoma multicéntrico. El tratamiento consiste en lomustina oral 70 mg/m² cada 3 semanas con o sin prednisona/prednisona, la cual genera respuesta del 70 %, pero con remisión de un par de meses (Risbon et al., 2006; Williams et al., 2006). Ácido cisretinoico 1-3 mg /kg PO cada 12 horas, doxorubicina liposomal, crisantaspa y dacarbacina.

Radioterapia

Se ha empleado como terapia del linfoma en cavidad nasal y linfoma de sistema nervioso central, y como terapia adjunta a la cirugía y quimioterapia CHOP, ya sea durante o al final de esta. Se recomienda realizar radiación a medio cuerpo en 2 sesiones, la primera opción es una dosis alta con 8 Gy en 2 días consecutivos en la mitad craneal del cuerpo y luego la otra mitad caudal se repite dentro de 3-4 semanas, generando una remisión a los 311 días, duración media 455 días y supervivencia de 560 - 486 días. En las dosis bajas se usa un rango de 10 cGy/minuto, en 2 fracciones de 6 Gy en los 2 días consecutivos con 2 semanas de diferencia; la remisión se da a los 410-455 días y supervivencia 560- 684 días, con toxicidad aceptable (Lurie et al., 2009).

Inmunoterapia

Actualmente el desarrollo de inmunoterapias es limitada. Se ha observado que en humanos el desarrollo de anticuerpos monoclonales (mAbs) contra antígenos de linfoma ha sido exitoso, junto al uso de células inmunitarias citotóxicas específicas para tumores y citoquinas (Rue et al., 2015).

Se disponen mAbs solamente para linfocitos B positivos para CD20 o linfomas de linfocitos T positivos CD52. Estudios preliminares han demostrado que el uso de nuevos CD20 caninos causan el agotamiento de los linfocitos B periféricos en perros Beagle (Rue et al., 2015).

Una vacuna de ADN dirigida a la telomerasa canina inversa transcriptasa (cTERT) fue capaz de inducir una respuesta inmune frente a la telomerasa en perros con linfoma multicéntrico (Peruzzi et al., 2010), y el uso combinado de la vacuna y quimioterapia (protocolo COP) dio lugar a una respuesta inmune duradera y aumento en la supervivencia sin eventos adversos en perros con células B linfoma (Gavazza et al., 2013).

Pronóstico

Sin terapia el tiempo de supervivencia media para perros con linfoma es solamente de 6 a 8 semanas. Del 70-80 % de los casos con linfoma multicéntrico alcanzan remisión y permanecen en remisión aproximadamente de 6 a 9 meses. El tiempo de supervivencia, puede ir de 1 semanas a varios años. Una vez que la enfermedad regresa el pronóstico empeora, ya que menos del 50% de los casos responde a la terapia de rescate (Flores y Del Riego, 2012).

El grado histológico de malignidad, es el indicador pronóstico más confiable en tumores de alto grado consistentes con una baja respuesta. Estudios han confirmado que tumores de células T y clasificados como subgrupo b de la OMS, tienen menos remisiones y esperanza de vida más corta (Flores y Del Riego, 2012).

Caso clínico reportado

Reseña

Canino, raza labrador, macho entero de 11 años, proveniente del municipio de Amagá- Antioquia. No reporta vacunación ni desparasitación vigente.

Motivo de consulta

Lleva 8 días con los testículos inflamados, ya lo había visto otro médico veterinario, el cual le aplicó penicilina, pero no lo ve mejorar.

Anamnesis

El propietario reporta que anteriormente tuvo parvovirus y otitis. En la historia clínica se encuentra que el paciente había presentado hace unos meses, múltiples masas ubicadas a nivel frontal, canal auditivo externo y prepucio; estas fueron extraídas satisfactoriamente y enviadas para análisis histopatológico. Masa # 1 (oído) otitis proliferativa, crónica, activa; masa # 2 (prepucio) hemangiosarcoma y masa # 3 (cabeza) epiteloma sebáceo. Se organizó cita oncológica, sin embargo no se reporta haber asistido a esta. El paciente tuvo una recuperación satisfactoria, con adecuado proceso de cicatrización.

Examen físico general

Peso: 33.2 kg, CC: 3.5/5, FC: 108 lpm, T°38.8 °c, TLLC: 2 seg, MM: R/H/B, con jadeo constante durante la consulta.

Detalles al examen

Inflamación a nivel escrotal y prepucial, con marcado eritema y aumento de temperatura en la zona afectada, hematoma en prepucio y escroto. Lesión circular alopecica eritematosa a nivel dorsal del metacarpo miembro anterior derecho.

Diagnósticos diferenciales

- I. Trauma de tejido blando, Brucella, Orquitis, Balanitis, Hidrocele, Reacción anafiláctica.
- II. Dermatitis Acral, Dermatitis Piotraumática.

Diagnóstico presuntivo

Trauma de tejido blando, dermatitis acral.

Tratamiento instaurado

Prednisolona 0.5 mg/kg PO BID por 3 días y luego 0.25 mg/kg VO SID x 4 días.

Omeprazol 0.7mg/ kg PO SID x 7 días.

Notas de progreso

Día 8: Paciente ingresa a revisión y propietario manifiesta que empeoró la hinchazón a nivel testicular, consume agua y alimento con normalidad. Al examen clínico FC: 168 lpm, FR: Jadeo T: 38.2 °C, MM: R/H/B, TLLC: 2 seg. A la palpación testicular el paciente manifiesta dolor y se evidencia inflamación de la zona con edema testicular. Se realiza toma de muestra de sangre para perfil básico (ver tabla 5 ,6 y 7) y fórmula con meloxicam 0.1 mg/kg PO SID x 3 días y paños con sal Epsom, alternado con compresas de hielo 3 veces al día x 3 días.

Tabla 5 Leucograma

Serie blanca	Valor	Unidad	V.R.	Valor	Unidad	V.R.
Fórmula absoluta				Fórmula relativa		
Leucocitos totales	21.960	/ul	7.000-14.000	Leucocitos x 100		
Neutrófilos	16.470	/ul	3.300-10.000	Neutrófilos	75	55-75%
Linfocitos	4.831	/ul	1.000-4.500	Linfocitos	22	12-30%
Monocitos	659	/ul	100-700	Monocitos	3	1-7%

Tabla 6 Hemograma

Serie roja	Valor	Unidad	V.R.		Valor		V.R.
Eritrocitos	6.65	Mill/ul	5.5 - 8.5	Anisocitosis	-		Escaso
Hemoglobina	15.8	g/dl	12.0 - 18	Policromasia	-		Negativo
Hematocrito (Hto)	44.6	%	37 - 55	Hipocromía	+		negativo
VCM	67	fl	60 - 77	Howell-Jolley	-		negativo
HCM	23.8	Pg	22 - 27	Proteínas plasmáticas	66	g/l	55-75 g/l
CHCM	35.4	g/dl	32 - 37	Plaquetas	214	x 10 ³ /μl	
ADE	16.5	%	12 - 18				

Serie blanca con linfocitos reactivos.

Tabla 7 Bioquímica sanguínea

Analito	Resultado	Unidades	Valor de referencia
ALT	153	U/L	21-102
Creatinina	1.05	Mg/dl	0.5-1.5

Observaciones: suero lipémico.

Día 10: Paciente ingresa a revisión, el propietario reporta que está más inflamado y con dolor. Se observa infección del área afectada y percepción de una masa palpable a nivel inguinal. Se recomienda realizar placas de rayos x (Rx) de pene para descartar fractura de Os penis. Se realiza fórmula médica con cefalexina 30 mg/kg PO BID x 8 días, tramadol 3 mg/kg PO BID x 4 días, omeprazol 1mg/kg PO SID x 8 días, silimarina 15 mg/kg PO BID x 15 días. Se programa radiografía bajo sedación.

Día 14: Paciente ingresa para realizar placas Rx bajo sedación. Se emplea acepromacina 0.08 mg/kg IM y ketamina 5 mg/kg IM. Se toman placas laterolateral y ventrodorsal a nivel inguinal; observándose inflamación del tejido blando circundante al pene. No hay evidencia de fractura del os penis. Se procede a realizar hisopado prepucial y PAF del área prepucial.

En los resultados del PAF se reporta un extendido citológico hipocelular y hemodiluido con cambios artefactuales; sobre un fondo seroso hay abundantes eritrocitos, escasas células nucleadas que corresponden a neutrófilos y linfocitos.

Día 35: Paciente ingresa para realizar hisopado prepucial debido a que en la citología no hubo datos concluyentes. Se observa disminución de la inflamación de la zona afectada. En los resultados de laboratorio se reporta una moderada presencia leucocitaria de tipo neutrofílico. No se observan células con criterios de malignidad. Hallazgos compatibles con un proceso inflamatorio purulento.

Se realiza fórmula médica con cefalexina 28 mg/kg PO BID x 8 días, meloxicam 0.1 mg/kg PO SID x 3 días, omeprazol 0.7 mg/kg PO SID x 8 días, triconjugado tópico (Panolog ®) 1 ml intraprepucial masajeadando la zona; paños de sal epton con agua atemperada en la base del pene cada 12 horas x 10 días.

Día 53

Propietario ingresa con el paciente debido a que le vio inflamada la mandíbula y respira mal. Se observa jadeo constante, marcado aumento de tamaño a nivel submandibular bilateral, con consistencia dura e indolora, FC: 130 lpm, TLLC: 1 seg.

Se canaliza vena cefálica derecha con catéter # 20, se administra dexametasona 1 mg/kg EV, difenhidramina 2mg /kg EV. Se inicia hidratación a un mantenimiento 80 mg/kg día con cloruro de sodio 0.9 %, dejándolo en hospitalización. Se programa cefalotina 25 mg/kg EV BID, omeprazol 0.7 mg/kg EV SID, meloxicam 0.1 mg/kg EV SID x 3 días, paños con sal Epsom y agua tibia sobre la zona TID por 3 días.

Día 54

Paciente excitado con ligero distres respiratorio. Se observa empeorar el proceso inflamatorio, extendiéndose hacia rostral y ventral del cuello. Se toma muestra de sangre para análisis hemático, en el cual se observa anemia normocítica normocrómica con hematocrito del 33.4 %, anisocitosis +, hipocromía +, trombocitopenia en 175, marcada leucocitosis absoluta (41.410 / μ l), neutrofilia absoluta (35.199/ μ l), bandemia absoluta (414/ μ l) y monocitosis absoluta (1.656/ μ l). Se observan ligeros linfocitos atípicos y escasa granulación citoplasmática en neutrófilos.

Se realiza prueba de hemoparásitos resultando positivo solo a dirofilaria. Se toma placa de Rx laterolateral de tórax derecho e izquierdo en el cual se observa leve elevación de la silueta cardiaca y patrón vascular (ver figura 1,2 y 3). Se mide presión arterial con una media 112, saturación oxígeno 90 % y se realiza ecografía en el cual se observan leves irregularidades posiblemente en atrio izquierdo, sin ser muy claro el hallazgo.

Se continúa con dexametasona una vez suspendido el meloxicam. Se recomienda al propietario realizar una ecocardiografía con especialista.

Figura 1 Vista lateral derecha

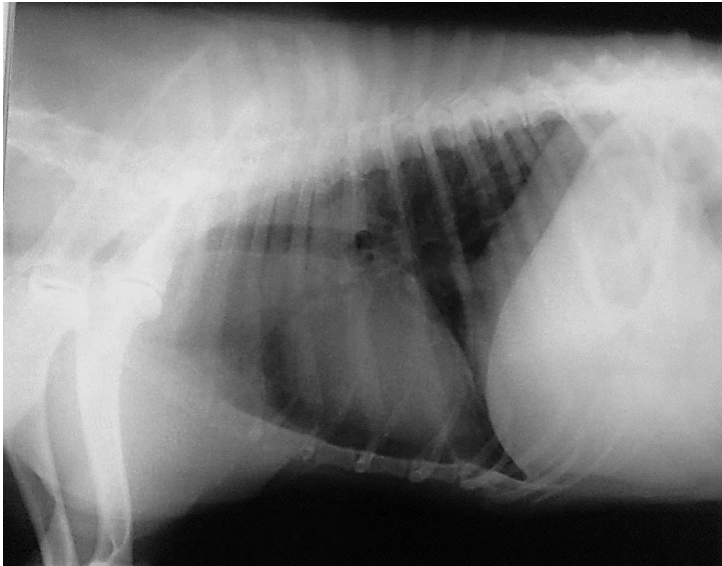


Figura 2 Vista latera izquierda

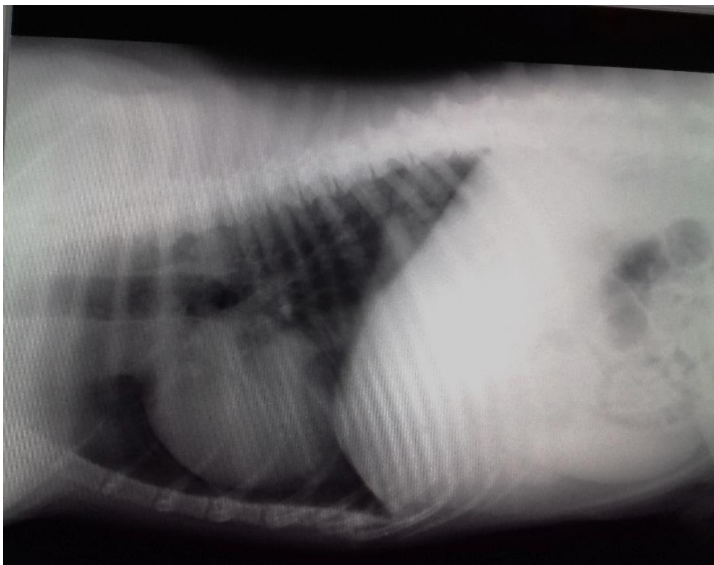
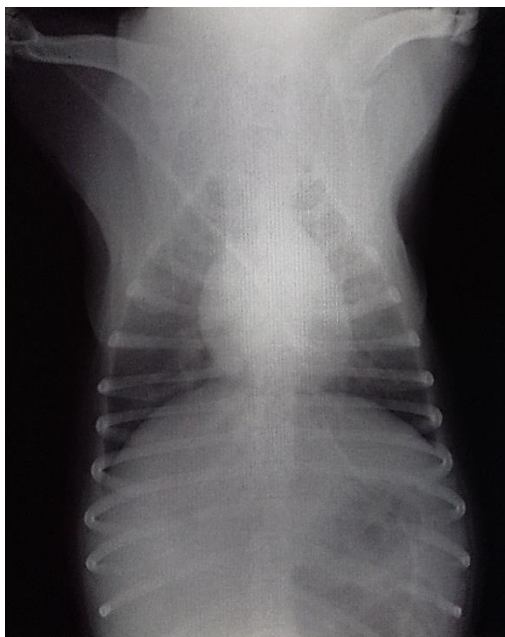


Figura 3 Vista ventrodorsal



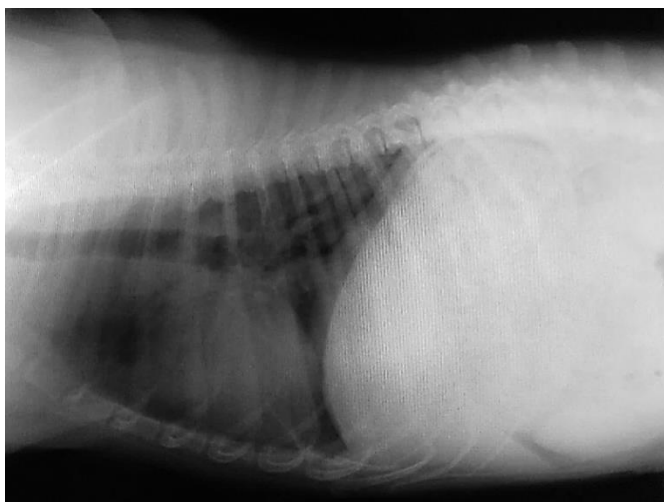
Día 55

Se programa furosemida 2 mg/kg EV BID y tramadol 3 mg/kg EV BID.

Día 56

Se observa moderada disminución del proceso inflamatorio, pero se palpan 2 estructuras de gran tamaño, de consistencia firme, compatibles con nódulos linfáticos submandibulares, continúa con jadeo. Se toma placa radiográfica laterolateral derecha de control, en la cual se observa mejor contacto pericardicoesternal (ver figura 4).

Se suspende la cefalotina y se inicia doxiciclina 10 mg/kg PO SID, se programa Hemolitan® 1ml /10 kg PO BID x 10 días. Se recomienda realizar citología y biopsia de nódulos linfáticos.

Figura 4**Día 57**

Se observa mejoría de la inflamación rostral y continúa con aumento de los nódulos linfáticos. Se suspende furosemida.

Día 58

Paciente atento al medio, consume agua y alimento, se observa orinar y un episodio de materia fecal blanda, por lo que se toma muestra para coprológico. Hay un marcado aumento del tamaño de los nódulos linfáticos submandibulares preescapulares y poplíteos; por lo que se realiza punción con aguja fina de los nódulos preescapulares para evaluación citológica, observándose linfocitos atípicos, abundantes cuerpos linfoglandulares, compatibles con linfoma. En los resultados del coprológico se observa microbiota bacteriana con predominio bacilar, levaduras *Cyniclomyces guttulatus*, moco +, almidón + y cantidad abundante de huevos de ancylostoma.

El paciente es evaluado por el oncólogo y se realiza ecografía abdominal observándose disminución considerable del tamaño hepático con una vesícula biliar pletórica y abundante sedimento, no se encuentran nódulos linfáticos con alteraciones compatibles con metástasis o reacciones adversas. Se instaura protocolo CHOP 19 por lo que se inicia administrando dexametasona 0.4 mg/kg EV, cerenia 1 mg/kg EV y vincristina 0.6 mg/m² EV. Se suspende la doxiciclina.

Día 59

Paciente activo, con buen consumo de agua y alimento, orina y defeca. FR: 74 lpm, T°: 38.2, FC: 100 lpm, TLL: 2 seg, MM: R/H/B, nódulos linfáticos aumentados de tamaño, se administra via oral la primera dosis de Drontal® 1 tableta por cada 35 kg.

En la clasificación oncológica se describe un linfoma multicéntrico, estadio IV y se da de alta con formula médica y programación oncológica.

Fórmula médica

Prednisolona 2 mg /kg PO SID x 7 días, 1.5 mg/kg PO SID x 7 días, 1 mg/kg PO SID x 7 días, luego administrar 1mg/kg cada 48 horas por tiempo indefinido.

Ciclofosfamida 250 mg/ m² x 3 días seguidos.

Ondansetron 0.7 mg/kg PO BID x 4 días. Iniciando con la ciclofosfamida.

Drontal® 1 tableta PO única dosis.

Día 72

Paciente ingresa a tratamiento y hemograma de control. En los resultados de laboratorio se observan anémica normocítica normocrómica con Hto 33 %, anisocitosis

++, policromasia +, hipocromía +, howell joley +, reticulocitos 2 %, plaquetas dentro del rango. Se administra vincristina 0.6 mg/m² EV.

Día 84

Paciente ingresa a tratamiento, se canaliza vena colateral MAD catéter # 22 y se toma muestra de sangre, en la cual se observa anemia normocítica normocrómica regenerativa, reticulocitos 2.5 %, Hto 33.6 %, trombocitosis moderada 555, leucocitosis, neutrofilia y monocitosis absoluta con linfopenia absoluta marcada. Se administra doxorubicina 30 mg/ m² diluido en solución salina y cerenia 1 mg/kg EV.

El propietario decide suspender el tratamiento debido al costo que representa.

Evolución

El paciente durante el transcurso de los 3 ciclos de tratamiento había presentado una disminución del diámetro de los nódulos linfáticos. Se llama al propietario 3 meses posteriores a la suspensión del tratamiento en la clínica y se pregunta por el estado del paciente, este manifiesta que el paciente falleció, sin ofrecer información adicional.

Discusión

Muchos pacientes con linfoma, presentan un alto grado de anomalías no específicas en el perfil hematológico y bioquímico sanguíneo. El hallazgo de una leucocitosis con neutrofilia, en la mayoría de casos, indica un proceso inflamatorio (Gavazza et al. 2008); por lo que no es raro realizar una interpretación inicial, basada en un hemograma que refleja un cuadro inflamatorio, junto a la manifestación clínica que presentaba este paciente, compatible con orquitis. No está demás considerar una etiología de tipo neoplásica, como el tumor de células de sertoli (TCS) en perros geriátricos, que según Méndez et al. (2015), muchos pacientes con tumores testiculares llegan a consulta por el agrandamiento inguinal o escrotal, que lleva a un cuadro de abdomen agudo. De estos TCS, del 10 al 14% se comportan de un modo maligno, con metástasis hacia los nódulos linfáticos regionales, órganos abdominales y torácicos.

La prueba con mayor sensibilidad diagnóstica para el linfoma es la citología de los nódulos linfáticos reactivos (Zandvliet, 2016), la cual permitió determinar el proceso neoplásico que presentaba el paciente, una vez que se observara el aumento generalizado de los linfonodos, días después de haber iniciado el proceso inflamatorio por el cual había ingresado.

Las radiografías torácicas y abdominales de perros con linfoma multicéntrico, a menudo muestran anomalías, pero no muy específicas, ya que simplemente sugieren un linfoma como posible diagnóstico diferencial (Zandvliet, 2016). Dentro de las anomalías que más se apreciaban en el paciente, fueron el patrón broncointersticial difuso, disminución del contacto pericardicoesternal y una ligera desviación de la tráquea hacia dorsal. Los cambios radiológicos en muchos casos no se detectan o suelen

limitarse a hallazgos de una simple masa mediastínica anterior que puede causar desplazamiento de la tráquea, y algunos infiltrados intersticiales, bronco alveolares o mixtos (Couto y Nelson, 2008).

En la ecografía abdominal realizada, se encontró una disminución del tamaño hepático con vesícula biliar pletórica, sin evidencia de metástasis en otros órganos; pero según Zandvliet (2016) se ha reportado en algunos estudios, que la ecografía abdominal no es adecuada como medio diagnóstico, si bien permite ver compromiso hepático y esplénico, algunos hallazgos pueden ser no específicos, incluso ausentes en un 25% de perros.

El paciente fue positivo a *Dirofilaria immitis*, los hallazgos ecocardiográficos en los perros con una filariosis avanzada incluyen dilatación del ventrículo derecho y del atrio derecho, hipertrofia de ventrículo derecho, movimiento paradójico del septo, un corazón izquierdo pequeño y dilatación de la arteria pulmonar; las filarias localizadas en las arterias pulmonares periféricas no pueden verse en la ecocardiografía (Couto y Nelson, 2008). Cabe mencionar que hay escasos reportes de pacientes positivos en Medellín, el paciente nunca tuvo contacto con zonas externas al municipio de Amagá-Antioquia. En un estudio realizado en el cual se evalúa la presencia de *Dirofilaria immitis* en el valle de aburrá, se encontró una frecuencia de positividad del 0.35%, con presencia del parásito en los departamentos de la costa atlántica, la costa pacífica, las regiones oriental y central del país, San Andrés, Amazonas y en la población de Santa Fe de Antioquia (Orozco et al., 2006).

Tras confirmar el diagnóstico de linfoma en el paciente, se establece el estadio clínico de la enfermedad para determinar el pronóstico. Se debe realizar siempre pruebas

diagnósticas complementarias especialmente hemograma completo, perfil de bioquímica sanguínea, análisis de orina e inmunofenotipado, también considerando radiografías y ecografía, con el fin de obtener la mayor información posible, que permita ayudar al dueño y al médico, a tomar decisiones sobre el tipo de tratamiento a emplear (Couto y Nelson, 2008).

Conclusión

El linfoma canino es una neoplasia común en medicina interna, con una presentación clínica variada en los pacientes que ingresan. Normalmente hay un aumento de todos los nódulos linfáticos, con una variación en su tamaño. Su diámetro generalmente es un indicativo de la actividad tumoral y progresión multisistémica; en la que el paciente se observa decaído, inapetente y con signos de dolor a la manipulación alrededor de los linfonódulos reactivos. Generalmente los nódulos linfáticos submandibulares son los primeros en activarse y se manifiestan con un edema submandibular progresivo. La prueba más empleada tanto en la literatura como en la práctica, sigue siendo la citología por medio de punción de los nódulos linfáticos. Se debe tener en cuenta que los linfonódulos submandibulares no son los indicados para puncionar, ya que su actividad puede generarse por múltiples factores, especialmente al estar ubicados en cavidad oral.

Este tipo de casos de pacientes positivos a linfoma con estadios graves, se presentan con frecuencia especialmente en clínicas veterinarias en las que predomina una población mixta proveniente de municipios rurales; en la cual el acceso a ciertos medicamentos y terapias suponen una limitante particularmente de tipo económico. Los pacientes llegan con signología crónica y metastásica, debido a que no detectan las alteraciones a tiempo o ingresaron a otros centros veterinarios en los cuales no se les realizó un diagnóstico adecuado. El paciente es hospitalizado con tratamientos básicos para estabilizarlo, generando ciertos costos que en ocasiones el propietario no logra asumir. Al ser comunicado el diagnóstico como un tumor y sugerir un tratamiento

quimioterapéutico, predispone a que desistan y busquen alternativas más baratas o incluso tomen la decisión de eutanasiar.

Hablar de linfoma conlleva cierta complejidad y tacto al transmitirse, pero debe ser un tema de vital importancia. El reto en tratarlo radica fundamentalmente en la disposición y facilidad que tenga el propietario en cuantos a los costos; sin embargo se debe emplear una adecuada comunicación y acercamiento con el dueño de la mascota, para que desde el momento en que asuma la responsabilidad de tener un animal de compañía, le haga un seguimiento y reporte cualquier anomalía que observe en él.

Referencias

Alvarez FJ, Kisseberth WC, Gallant SL, Couto CG (2006). Dexamethasone, melphalan, actinomycin D, cytosine arabinoside (DMAC) protocol for dogs with relapsed lymphoma. *J Vet Intern Med.* 20(5), 1178-83.

Andreasen, E.B., Tranholm, M., Wiinberg, B., Markussen, B., Kristensen, A.T. (2012). Haemostatic alterations in a group of canine cancer patients are associated with cancer type and disease progression. *Acta veterinary scandinavica.* 26 (54), 3 .Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22280938>.

Burnett RC, Vernau W, Modiano JF, Olver CS, Moore PF, Avery AC. (2003). Diagnosis of canine lymphoid neoplasia using clonal rearrangements of antigen receptor genes. *Vet Pathol.* 40, 32- 41.

Calvo, D. M. (1999-2019). Formulario nacional de medicamentos. Cuba: Infomed. Recuperado de: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=234>

Cartagena, J.C. (2010) .*Oncología veterinaria, manuales críticos por especialistas.* Zaragoza, España: Servet.

Couto, G., Nelson, R. (2008). *Medicina interna en pequeños animales.* St Louis, United States: Elsevier.

Couto G, Moreno N. (2013). *Oncología canina y felina, de la teoría a la práctica.* España: Servet.

Del castillo N. (2018). Apuntes de oncología. I Congreso Latinoamericano de Oncología Veterinaria. *Slovet.*

Dobson, J. M., Duncan, B. (2014). *Manual de oncología en pequeños animales*. Lexus.

Ettinger, S., Feldman, E. (2007). *Tratado de medicina veterinaria: enfermedades del perro y del gato*. St. Louis, USA. Sexta edición: Elsevier.

Flores, S., Del Riego, H. (2012). Actualización de la terapia del paciente canino con linfoma. *Hospitales veterinarios*. 4 (3), 83-92.

Fontaine J, Bovens C, Bettenay S, Mueller R. (2009). Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. *Veterinary and Comparative Oncology*. 7, 1-14.

Fosmire SP, Thomas R, Jubala CM, Wojcieszyn JW, Valli VE, Getzy DM, Smith TL, Gardner LA, Ritt MG, Bell JS, et al. (2007). Inactivation of the p16 cyclin-dependent kinase inhibitor in high-grade canine non-Hodgkin's T-cell lymphoma. *Vet Pathol*. 44,467 - 78. Doi: 10.1354/vp.44-4-467.

Garabrant DH, Philbert MA. (2002). Review of 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) epidemiology and toxicology. *Crit Rev Toxicol*. 32, 233-257. Doi: 10.1080/20024091064237.

Gavazza A, Presciuttini S, Barale R, Lubas G, Gugliucci B. (2001). Association between canine malignant lymphoma, living in industrial areas, and use of chemicals by dog owners. *J Vet Intern Med*. 15, 190-195.

Gavazza A, Lubas G, Fridman A, Peruzzi D, Impellizeri JA, Luberto L, Marra E, Roscilli G, Ciliberto G, Aurisicchio L. (2013). Safety and efficacy of a genetic vaccine

targeting telomerase plus chemotherapy for the therapy of canine B-cell lymphoma. *Hum Gene Ther.* 24, 728-738.

Kaneene, J.B. y Miller, R. (1999). Re-analysis of 2, 4-D use and the occurrence of canine malignant lymphoma. *Vet Hum Toxicol.* 41(3), 164-70.

Keller, E.T. (1992). Immune-mediated disease as a risk factor for canine lymphoma. *Cancer Research.* 70 (9) ,2334 -2337.

Kraft W. (2011). *Dosificación de medicamentos para perros y gatos.* Acribia editorial.

Kövé, G., Tost, H. (1993). Effects of hypercalcemia on kidney function in anesthetized dogs. *Acta physiologica Hungarica.* 81(4) ,371-93. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8067252>.

Latimer, K.S.; Prasse, K.W., Mahaffey, E.A. (2005). *Duncan & Prasse's Patología clínica veterinaria.* Multimédica ediciones veterinarias.

Lurie DM, Gordon IK, Theon AP, Rodriguez CO, Suter SE, Kent MS. (2009). Sequential low-dose rate half-body irradiation and chemotherapy for the treatment of canine multicentric lymphoma. *J Vet Intern Med.* 23,1064-1070.

Machicote, G. y González, J.L. (2008). Linfoma cutáneo. *Clínica Veterinaria Pequeños Animales.* 28 (1), 31-37. Recuperado de: <https://ddd.uab.cat/pub/clivetpeqani/11307064v28n1/11307064v28n1p31.pdf>.

Méndez, R.N., Huitrón, A. R., Ballesteros, J. H., Meza, A. B., Benítez, G. (2015). Tumores testiculares en el perro. *Abanico veterinario.* 5(2)

Modiano, J.F., Breen, M., Burnett, R.C., Parker, H.G., Inusah, S., Thomas, R., Avery, P.R., Lindblad-Toh, K., Ostrander, E.A., Cutter, G.C., Avery, A.C. (2005). Distinct B-cell and T-cell lymphoproliferative disease prevalence among dog breeds indicates heritable risk. *Cancer Research*. 65(13), 5654–5661. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4613.

Modiano, J.F., Breen, M., Burnett, R.C., Parker, H.G., Inusah, S., Thomas, R., Nielsen, L., Thompson, H., Hammond, G.J., Chang, Y.P., Ramsey, I.K. (2008). Central diabetes insipidus associated with primary focal B cell lymphoma in a dog. *The Veterinary Record*. 162,124–126. Doi: 10.1136/vr.162.4.124.

Mohammed SI, Coffman K, Glickman NW, Meulen, D.J. (2002). *Tumors in domestic animals*. North Carolina, USA: Ames, Iowa, State Press.

Moore, A.S. (2007). Environmental Causes of Cancer in Pets. *Veterinary Oncology Consultants*. Recuperado de: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=3860738&pid=11242&print=1>.

Moore, A.S. (2007). What is the best protocol for canine lymphoma? *Veterinary Oncology Consultants*. Recuperado de: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pld=11242&catId=31932&id=3860739&ind=287&objTypeID=17&print=1>.

Orozco, S., Arango M., Cardona W. (2006). Detección de antígenos de *Dirofilaria immitis* en caninos del Área Metropolitana del Valle de Aburrá. *Revista colombiana de ciencias pecuarias*. 19 (3), 280-290.

Peruzzi D, Gavazza A, Mesiti G, Lubas G, Scarselli E, Conforti A, Bendtsen C, Ciliberto G, La Monica N, Aurisicchio L. (2010). A vaccine targeting telomerase enhances survival of dogs affected by B-cell lymphoma. *Mol Ther.* 18, 1559 -1567.

Risbon RE1, de Lorimier LP, Skorupski K, Burgess KE, Bergman PJ, Carreras J, Hahn K, Leblanc A, Turek M, Impellizeri J, Fred R 3rd, Wojcieszyn JW, Drobotz K, Clifford CA. (2006). Response of canine cutaneous epitheliotropic lymphoma to lomustine (CCNU): a retrospective study of 46 cases (1999-2004). *J Vet Intern Med.* 20(6), 1389-1397.

Roldan, W (2017). Linfoma cutáneo epiteliotrópico canino. *Fundación Universitaria Agraria de Colombia.* 48(10), 24-29.

Rue SM, Eckelman BP, Efe JA, Bloink K, Deveraux QL, Lowery D, et al. (2015). Identificación de un anticuerpo terapéutico candidato para el tratamiento del linfoma de células B canino . *Vet Immunol Immunopathol* .164(3), 148–59.10.1016 / j.vetimm.2015.02.004

Simon D, Moreno SN, Hirschberger J, Moritz A, Kohn B, Neumann S, Jurina K, Scharvogel S, Schwedes C, Reinacher M, et al. (2008). Efficacy of continuous, multiagent chemotherapeutic protocol versus a short-term single-agent protocol in dogs with lymphoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 232, 879-885.

Spugnini, E. P. (2002). Use of hyaluronidase for the treatment of extravasation of chemotherapeutic agents in six dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 221(10), 1437-1440.

Sueiro, F.A., Alessi A. C., Vassallo. J. (2004). Canine lymphomas: a morphological and immunohistochemical study of 55 cases, with observations on p53 immunoexpression. *J Comp Pathol.* 131, 207 - 213. Doi: 10.1016/j.jcpa.2004.04.002.

Takashima-Uebelhoer, B.B., Barber, L.G., Zagarins, S.E., Procter-Gray, E., Gollenberg, A.L., Moore, A.S., Bertone-Johnson, E.R. (2012). Household chemical exposures and the risk of canine malignant lymphoma, a model for human non-Hodgkin's lymphoma. *Environmental Research.* 112, 171–6.

Thalheim L, Williams LE, Borst LB, Fogle JE, Suter SE. (2013). Lymphoma immunophenotype of dogs determined by immunohistochemistry, flow cytometry, and polymerase chain reaction for antigen receptor. *Journal of the American Animal Hospital Association.* 27(6), 1509-16. Doi: 10.1111/jvim.12185.

Thamm, D. H., Vail D. M. (2007). Aftershocks of Cancer Chemotherapy: Managing Adverse Effects. *Journal of the American Animal Hospital Association.* 43, (1), 1-7.

Torres de la Riva G, Hart BL, Farver TB, Oberbauer AM, Messam LL, Willits N, Hart LA. (2013). Neutering dogs: effects on joint disorders and cancers in golden retrievers. *PLoS One.* Recuperado de: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0055937>

Villamil JA, Henry CJ, Hahn AW, Bryan JN, Tyler JW, Caldwell CW. (2009). Hormonal and sex impact on the epidemiology of canine lymphoma. *J Cancer Epidemiol.* doi:10.1155/2009/591753.

Williams LE, Rassnick KM, Power HT, et al. (2006). CCNU in the treatment of canine epitheliotropic lymphoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 20, 136–143.

Withrow .S.J., Page, R., Vail, D.M. (2007). *Small Animal Clinical Oncology*. Ed 4. St Louis, Missouri, Saunders.

Zandvliet, M. (2016). Canine lymphoma: a review. *Veterinary Quarterly*. 36, 76 - 104. ISSN: 0165-2176 (Print) 1875-5941.