

Medicina veterinaria  
Universidad Nacional de Río Negro  
Sede Alto Valle y Valle Medio, Choele Choel, Río Negro.



Trabajo final para obtener el título de Médico Veterinario  
**“Linfoma en caninos”**

Autor: Galfrascoli, Melina

Tutor: M.V. Esp. Andrés Sosa

Director/evaluador: Mag. M.V. Esp. Gabriela M Iglesias

Año: 2020

# Agradecimientos:

A mi mamá, por su apoyo económico y su paciencia.

A mi papá, que aunque ya no está conmigo fue quien me enseñó el amor y respeto por los animales.

A mi pareja, que sin duda fue uno de los pilares más importantes a lo largo de la carrera y un gran compañero de estudio.

A los docentes de la Universidad Nacional de Río Negro, por compartir su experiencia y conocimiento.

A mi tutor, por el compromiso y la dedicación para ayudarme a realizar este informe.

Y a todas las personas que de alguna manera contribuyeron en mi formación.

## ÍNDICE

1. Descripción de la orientación práctica profesional.....	1
2. Introducción.....	3
3. Objetivos.....	3
4. Reporte del caso clínico.....	4
5. Revisión bibliográfica.....	7
5.1 Generalidades.....	7
5.2 Clasificación de linfoma.....	8
5.2.1 Clasificación anatómica.....	8
5.2.1.1 Linfoma multicéntrico.....	8
5.2.1.2 Linfoma mediastínico.....	10
5.2.1.3 Linfoma alimentario o gastrointestinal.....	11
5.2.1.4 Linfoma extranodal.....	12
5.3 Diagnóstico.....	15
5.3.1 Examen físico.....	15
5.3.2 Hemograma.....	16
5.3.3 Bioquímica sanguínea.....	16
5.3.4 Diagnóstico por imagen.....	17
5.3.5 Diagnóstico citológico.....	19
5.3.6 Diagnóstico histopatológico.....	21
5.3.7 Inmunohistoquímica.....	22
5.3.8 Citometría de flujo.....	23
5.3.9 PARR (PCR del reordenamiento del receptor de antígeno.....)	24
5.4 Diagnóstico diferencial.....	25
5.5 Pronóstico.....	26
5.6 Tratamiento.....	28
5.6.1 Quimioterapia.....	28
5.6.1.1 Protocolos de inducción.....	29
5.6.1.2 Protocolos de mantenimiento.....	32
5.6.1.3 Protocolos de remisión o rescate.....	32
5.7 Conclusión.....	35
5.8 Bibliografía.....	37
5.9 Anexos.....	

## **1. Descripción de la orientación práctica profesional:**

La orientación y práctica profesional (OPP) tuvo lugar en el Hospital Escuela de Medicina Veterinaria (HeMeVe) de la Universidad Nacional de Río Negro, el cual se encuentra ubicado en la calle Malinche N° 1086, ruta Nacional N° 22, kilómetro 998 de la localidad del Choele Choel.

Los servicios que presta el hospital son con turno y arancelados. También se atienden derivaciones para realizar métodos complementarios de diagnóstico, como análisis de laboratorio, radiografías, ecografías, entre otros, e interconsultas. Además, el establecimiento permite el uso de las instalaciones y equipamiento del quirófano en caso de que algún profesional veterinario lo requiera.

Por otra parte, el HeMeVe, tiene un convenio con la Secretaria de Acción Social del municipio de la localidad, el cual favorece a aquellos ciudadanos que tienen un plan social, o aquellos que no cuenten con recursos económicos para afrontar los costos; estas personas para poder ser atendidas deben presentar en el hospital un certificado que acredite dicho plan.

La OPP se extendió desde el 05 de agosto hasta el 22 de noviembre. Se llevó a cabo bajo la dirección del M.V Andrés Sosa y sus ayudantes: Ezequiel Chávez, Mariano Palau, Silvina Busson, Pablo Vaquero, Martín Rodríguez y Antonela Mancuso, con una duración de 368 horas; durante este tiempo se atendieron casos clínicos, se realizaron análisis de laboratorio, procedimientos quirúrgicos, métodos de diagnóstico por imágenes, en animales provenientes de refugios, es decir, animales de la calle que no tenían propietario, siempre bajo la supervisión de un profesional.

También hubo seminarios, en algunos casos preparados por los estudiantes, basados en los casos clínicos observados; y en otros casos a cargo de diferentes especialistas, los que también brindaban exposiciones educativas:

- Neurología: M.V. Marcelo Álvarez.
- Emergentología: M.V. Nicolás Ghiglione.
- Fisioterapia y rehabilitación animal: M.V. Antonela Mancuso.
- Dermatología: M.V. Fernando Fogel.
- Cardiología: M.V. Andrés Sosa.
- Oncología: M.V. Ruth Vizcayart.
- Radiología: M.V. Andrés Sosa.
- Oftalmología: M.V. Luciano D'Amico

Durante el transcurso de las prácticas se realizaron dos campañas de castración en las que se esterilizaron tanto caninos como felinos. La primera se llevó a cabo en la ciudad de Choele Choel y se intervinieron un total de 9 (nueve) animales. Los cirujanos a cargo fueron Ezequiel Chávez y Silvina Busson, mientras que los alumnos ocupamos el rol de ayudantes, preparando al animal para la cirugía (realizando premedicación, inducción, intubación y tricotomía), y

asistiendo al cirujano durante el procedimiento quirúrgico. La segunda campaña se desarrolló en las localidades de Las Grutas, San Antonio Oeste y San Antonio Este, junto a profesionales representantes del Programa Nacional Mascotas Argentinas, en ella se esterilizaron alrededor de 250 animales durante el transcurso de cinco días. En esta última, los estudiantes nos encargamos del prequirúrgico que se basó en la anamnesis e inspección del paciente para determinar si era apto para la intervención quirúrgica; y del postquirúrgico en donde se observaba al animal hasta que recupere totalmente para poder ser entregado a su propietario. También aplicamos vacunas antirrábicas y entregamos antiparasitarios internos.

A cargo del M.V Pablo Vaquero, se realizaron varias cirugías:

- ✓ 26/08/19: amputación de miembro anterior.
- ✓ 09/09/19: extracción de tumor de mamas.
- ✓ 23/09/19: extracción de lipoma.
- ✓ 07/10/19: reparación de fractura de fémur.
- ✓ 07/10/19: resolución de hernia perianal.
- ✓ 21/10/19: ovariectomía.

Las prácticas profesionales tienen por objetivo la formación del estudiante para que éste adquiera las herramientas y conocimientos clínicos básicos antes de obtener el título. También permiten la interacción directa del alumno con los animales y sus propietarios, lo que es muy importante ya que posibilita al estudiante comenzar a adquirir experiencia.

### Estadística de casos observados:

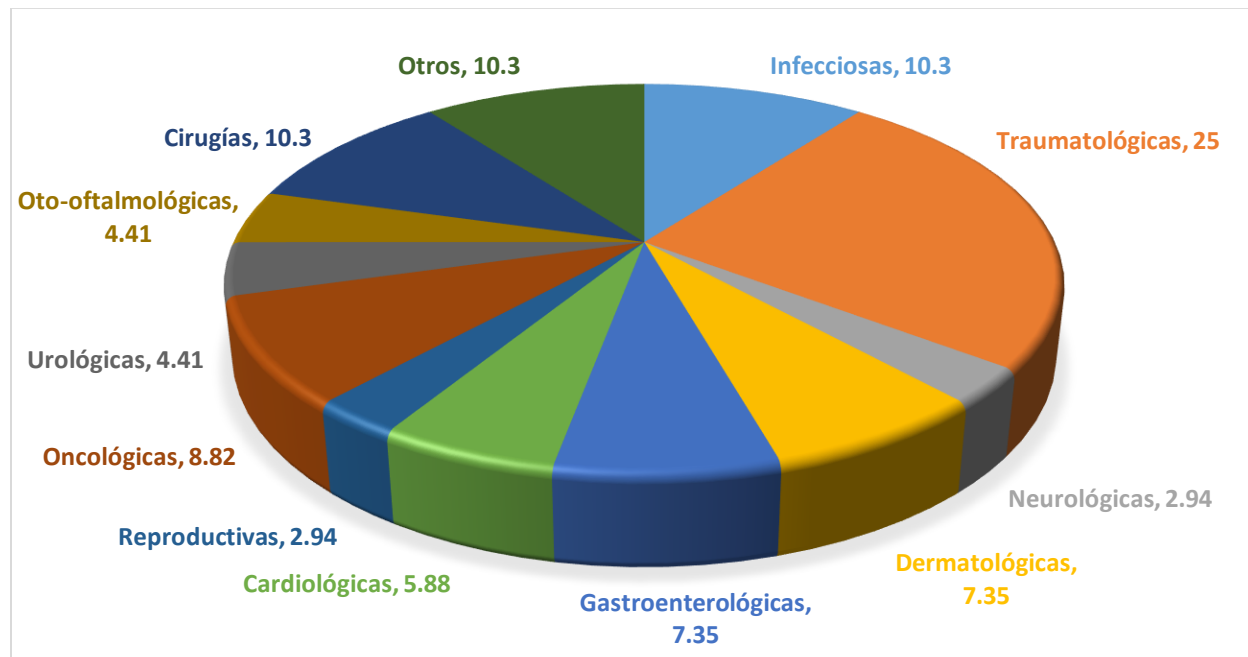


Gráfico 1: estadística de casos vistos. Elaboración propia.

## **2. Introducción:**

El presente informe es de carácter obligatorio para poder obtener el título de Médico Veterinario. Para llevar a cabo la redacción del mismo se debe elegir un caso clínico que haya ingresado al Hospital Escuela de Medicina Veterinaria, y a partir de este, mediante la recopilación bibliográfica de diferentes autores hacer una descripción del diagnóstico. En este caso dicho diagnóstico es linfoma.

Considerando que la población canina aumenta cada vez más y teniendo en cuenta que esta neoplasia es una enfermedad de frecuente presentación en la clínica diaria, se realiza esta revisión bibliográfica. La misma pretende colaborar con estudiantes y profesionales de medicina veterinaria, aportando el material reunido como un método de ayuda en el conocimiento de linfoma canino contribuyendo de esta manera a una mejor calidad de vida de los pacientes.

El linfoma es un tumor maligno linfoide que se origina en órganos sólidos como los nódulos linfáticos, el hígado y el bazo, considerándose como una enfermedad severa, progresiva y fatal.

Se presentan con mayor frecuencia en edad media a avanzada. Las razas predispuestas son Bóxer, Golden Retriever y Rottweiler, sin embargo puede presentarse en cualquier raza. La causa de esta neoplasia es desconocida, pero es probable que factores genéticos compongan en gran parte su etiología. También pueden intervenir factores ambientales o infecciosos. La clasificación del linfoma se basa en su localización anatómica (multicéntrico, mediastínico, alimentario y extranodal) y en criterios histopatológicos.

El diagnóstico de esta neoplasia se basa en la exploración física del animal y en los datos obtenidos en el hemograma completo y en el uroanálisis. También puede ser de gran utilidad acudir a métodos de diagnósticos por imagen, como la radiografía y la ecografía, en donde se van a observar diferentes alteraciones dependiendo de las distintas presentaciones anatómicas. Sin embargo es fundamental la confirmación por métodos citológicos, histopatológicos o moleculares. En cuanto al tratamiento existen numerosos protocolos quimioterápicos y otros métodos terapéuticos entre los que se incluye la cirugía, radioterapia, inmunoterapia, entre otros, con el fin de alcanzar la remisión del tumor y darle un mayor tiempo de supervivencia y calidad de vida al paciente. La probabilidad de alcanzar una cura es remota; sin embargo, si se trata adecuadamente, los enfermos pueden llegar a tener una supervivencia en algunos casos de hasta 2 años (Alvares Berger, 2011).

## **3. Objetivos:**

### **3.1 Objetivos generales:**

- Describir un caso clínico de un paciente con linfoma que llega al Hospital Escuela de Medicina Veterinaria.
- Brindar información al lector sobre la patología en cuestión.

### **3.2 Objetivos específicos:**

- Realizar una descripción y clasificación del linfoma, brindando los conocimientos básicos de esta enfermedad.

- Dar a conocer los diferentes métodos de diagnóstico posibles de utilizar.
- Describir los tratamientos que pueden ser aplicados en un paciente con linfoma.

#### 4. Reporte del caso:

El día 25 de septiembre de 2019 ingresó Luna al Hospital Escuela de Medicina Veterinaria. Se trata de un canino, hembra, raza Chihuahua, sin esterilizar, de 7 años de edad.

El motivo inicial de la consulta se basaba en que los linfonódulos maxilares de la paciente presentaban un tamaño mayor al habitual y además, ella había bajado mucho de peso en poco tiempo.

En la anamnesis, la propietaria relató que ya hacía 2 meses aproximadamente que le había notado esos “bultos” en el cuello, comentó que la perra presentaba diarrea de color negro desde ya hace un tiempo, aunque no recordó con exactitud la fecha; también había observado que tenía sangre en los ojos, lo que generaba falta de visión. Había sido tratada anteriormente por otro veterinario con prednisolona, lo que al principio generó una mejoría evidente en el animal pero posteriormente volvieron los síntomas.

Una vez obtenidos los datos de la anamnesis, se procedió a realizar la inspección del animal:

En el EOG a distancia se obtuvieron los siguientes datos:

- ✓ Condición corporal: 3 (bueno)
- ✓ Estado de piel y faneras: brillante, limpio, sin zonas alopecias.
- ✓ Actitud: en estación.
- ✓ Estado de sensorio: alerta.

En el EOG proximal los parámetros obtenidos fueron:

Parámetros medidos	Parámetros obtenidos	Parámetros normales
Frecuencia cardiaca	120 latidos/minuto	80/120 lat/min
Frecuencia respiratoria	44 movimientos/minuto	10-40 mov/min
Frecuencia del pulso	120 pulsaciones/minuto	80-120 p/m
T° rectal	38,5 °C	38-39 °C

- ✓ Peso: 3,400 kg
- ✓ Mucosas: rosadas
- ✓ Linfonódulos: adenomegalia en región submaxilar y axilar.
- ✓ Restos de materia fecal (diarrea) de color oscuro en la región perineal.
- ✓ Hifema en ambos globos oculares.

A partir de la anamnesis y de la inspección clínica del animal, se decidió realizar diferentes métodos complementarios con el fin de llegar a un diagnóstico definitivo. En primer lugar se llevó a cabo una citología; se tomaron muestras del ganglio axilar mediante la técnica de punción- aspiración con aguja fina (AAF). El procedimiento de dicha técnica consistió en un

principio en inmovilizar y desinfectar el área de la cual se tomaría la muestra; posteriormente se introdujo una aguja en la masa y se aplicó presión negativa en la jeringa (para obtener muestras de diferentes zonas se debe mover la aguja en varias direcciones sin ir más allá de los límites de la masa). El paso siguiente se basó en liberar la presión negativa de la jeringa y extraer la aguja del ganglio, se retiró la aguja de la jeringa, se llenó de aire y se volvió a colocar la aguja expulsando el contenido de la misma sobre la superficie de varios portaobjetos. Finalmente se realizó la extensión de la muestra obtenida mediante el modo de deslizamiento y se tiñó para poder observar en el microscopio, utilizando la tinción de Giemsa.

En la citología se observó una población heterogénea de células linfoides, es decir, células de diferente tamaño e inmaduras, con un cociente núcleo-citoplasma anormalmente bajo, cromatina gruesa y nucléolos evidentes.

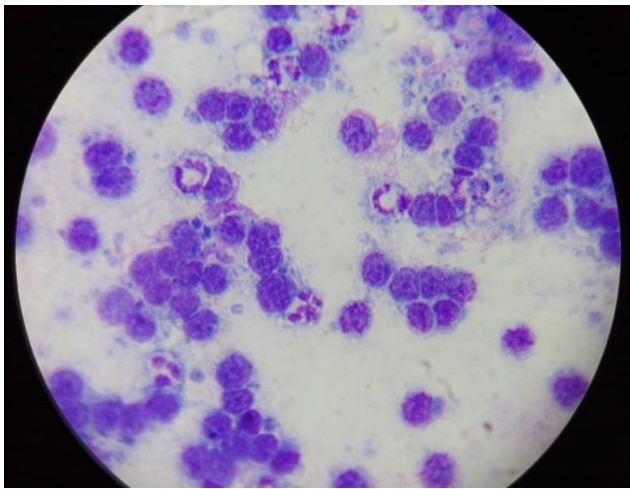


Figura 1: citología. Fuente: laboratorio HeMeVe- UNRN

A partir de los resultados de la citología se llegó al diagnóstico presuntivo de linfoma. En base a este, se decidió hacer otros estudios con el fin de emitir un pronóstico y decidir si se justificaba realizar un tratamiento. Se realizó hemograma completo, bioquímica sanguínea, uroanálisis (ver resultados de los 3 últimos en anexos) y radiografía de tórax y abdomen.

Con respecto a los análisis de laboratorio, se observaron las siguientes alteraciones:  
Hemograma:

- ✓ Hematocrito: 18% (V.R: 40-56%)
- ✓ Eritrocitos: 2.100.000 eritrocitos/mm<sup>3</sup> (V.R: 5-7,5 millones)
- ✓ Linfocitos: 49 %/4.802 (V.R: 15-35%/900-4.900)

Bioquímica:

- ✓ Urea: 0,82 g/l (V.R: 0,14-0,40 g/l)
- ✓ Creatinina: 2,10 mg/dl (V.R: 0,50-1,50 mg/dl)
- ✓ Glucemia: 165 mg/dl (V.R: 60-120 mg/dl)



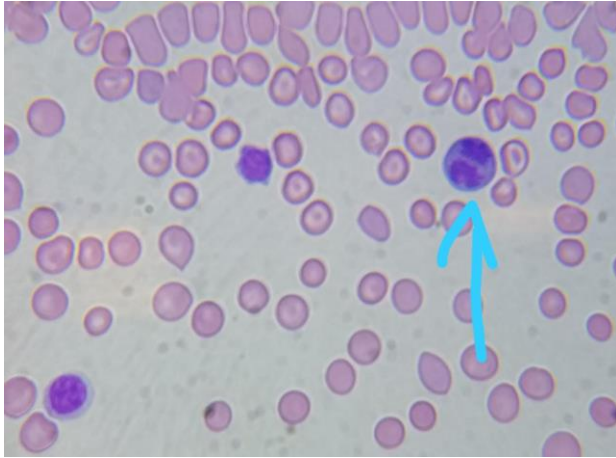


Figura 2: frotis sanguíneo. Fuente: laboratorio HeMeVe- UNRN

En el hemograma, la alteración de la serie roja indica la presencia de anemia. Álvarez Berger (2011) afirma que la misma *“puede ser secundaria a la presencia de inflamación crónica asociada a la enfermedad, a un tiempo de vida disminuido de los eritrocitos, metabolismo anormal del hierro o bien a una respuesta disminuida de la médula ósea a la eritropoyetina”* (p.5). La serie blanca indica linfocitosis, y en el frotis se observó la presencia de células con característica de atipia y de estirpe linfoide, lo que sugiere metástasis.

Las azotemia e hiperglucemia que se observaron en la bioquímica sanguínea indicarían la presencia de síndrome paraneoplásico.

En la placa de tórax se percibió una radiopacidad anómala en mediastino craneal con elevación de la tráquea, lo que sugiere la presencia de masas en dicha región anatómica.

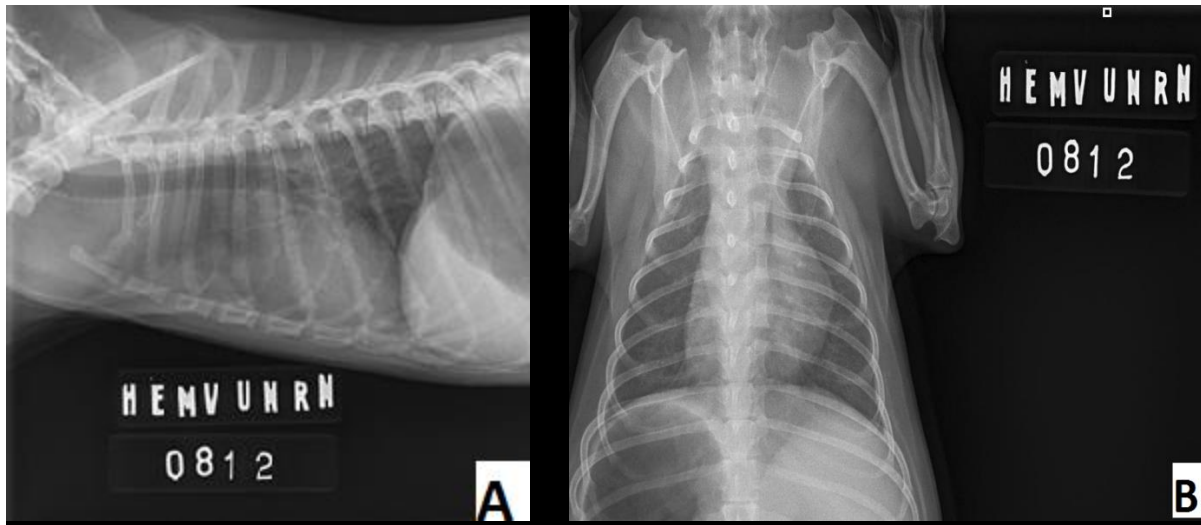


Figura 3 y 4: Rx latero-lateral (A) y ventro-dorsal (B) de tórax. Fuente: sala de radiología HeMeVe- UNRN

En la radiografía de abdomen se percibió esplenomegalia y hepatomegalia. También se vieron imágenes que sugirieron la presencia de masas abdominales.

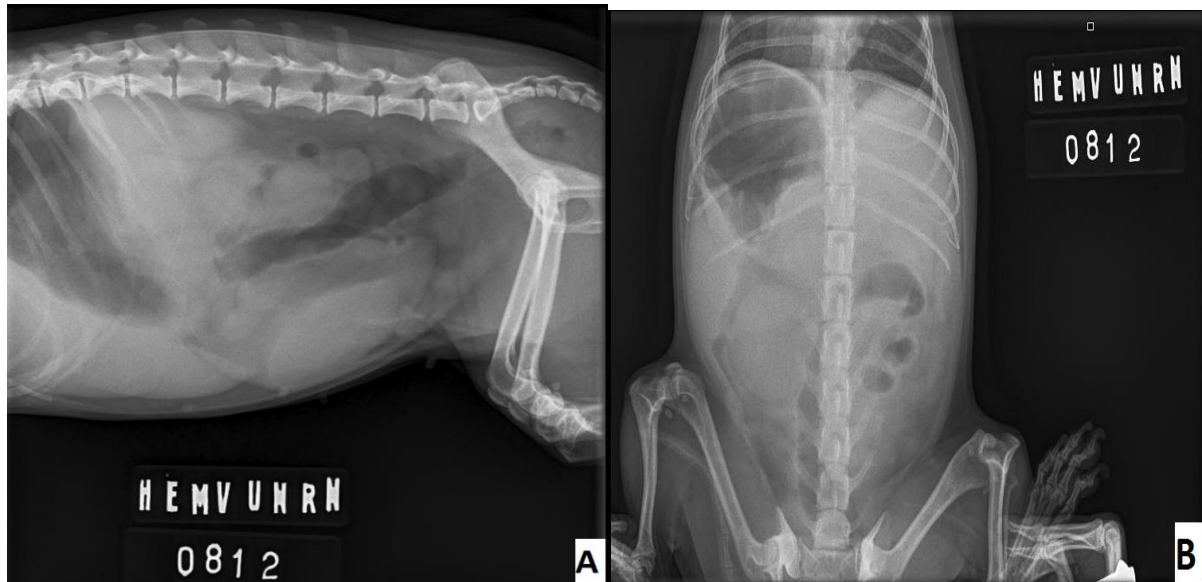


Figura 5 y 6: Rx latero-lateral (A) y ventro-dorsal (B) de abdomen. Fuente: sala de radiología HeMeVe- UNRN

Como resultado de los diferentes métodos complementarios realizados y considerando que la paciente padecía un linfoma multicéntrico que se encuentra ya en un estado clínico “V” subestado “b” (según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud –OMS), se emitió un mal pronóstico para el animal. Por este motivo se decidió no realizar tratamiento ya que en el estado que se encontraba la paciente no había probabilidades de respuesta a la terapéutica y además ya había sufrimiento por parte de ella; debido a esta situación se propuso a los propietarios la opción de eutanasia, los cuales la aceptaron.

## **5. Revisión bibliográfica:**

### **5.1 Generalidades:**

El linfoma o linfosarcoma es una neoplasia maligna de linfocitos que se origina en órganos sólidos como nódulos linfáticos, hígado, bazo u otro órgano con tejido linfoide, distinguiéndose de las leucemias ya que estas se originan en la médula ósea. Es la neoplasia hematopoyética que se presenta con mayor frecuencia en perros (Álvarez Berger, 2011). Aproximadamente el 80% de todos los tumores hematopoyéticos en perros son linfomas, que se desarrollan a partir de la transformación neoplásica de los linfocitos y ocurren comúnmente en los ganglios linfáticos. Se desarrolla generalmente en caninos de edad media a avanzada, es decir, aquellos que tienen entre 6 a 12 años; no hay predisposición por el sexo.

La etiología se considera multifactorial porque no se ha identificado un agente etiológico único. No obstante, es evidente que hay un componente genético, debido a que las neoplasias son muy prevalentes en algunas razas y líneas sanguíneas. Dentro de las razas caninas con mayor predisposición se encuentran: el Bóxer, Basset Hound, Rottweiler, Cocker Spaniel, San

Bernardo, Scottish Terrier, Airedale Terrier, Bulldog Inglés y Golden Retriever, presentan un riesgo elevado (Nelson y Couto, 2010). Aunque aún no ha sido comprobado, es posible que factores ambientales e infecciosos, estén relacionados con esta patología. En el caso de los perros, es poco probable considerar una etiología viral, en comparación con los gatos (frecuentemente infectados con ViF y/o ViLeF). Existen factores de riesgo asociados a la contaminación ambiental, tanto en animales como en personas, los individuos que viven en zonas industriales tienen mayor riesgo de desarrollar un linfoma que aquellos que viven en ambientes de baja polución. 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 un relación consistente ni concluyente (Usuga García, 2019).

La mayoría de los pacientes con esta patología presentan linfadenopatía generalizada, acompañado en ocasiones por compromiso del hígado y el bazo, así como también de la médula ósea. Pueden observarse también signos clínicos inespecíficos como pérdida de peso, letargo, anorexia y signos gastrointestinales.

En ocasiones los perros con linfoma son llevados a consulta por signos clínicos secundarios a un síndrome paraneoplásico. Dentro de estos, los más comunes en este tipo de pacientes incluyen, adelgazamiento, inapetencia, falta de pelo y otros síntomas de la piel, síntomas renales y nerviosos.

## **5.2 Clasificación del linfoma:**

**5.2.1 Clasificación anatómica:** hay cuatro formas anatómicas de presentación de linfoma en perros y gatos, dentro de estas se encuentra la presentación multicéntrica, caracterizada por linfadenopatía generalizada y afectación hepática, esplénica y/o de médula ósea; mediastínica, en la que aparece linfadenopatía mediastínica, con o sin afectación de la médula ósea; digestiva, en la que se produce infiltración gastrointestinal aislada, difusa o multifocal, con o sin linfadenopatía intraabdominal; extranodal, que afecta cualquier órgano y tejido, por ejemplo: cutáneo, renal, ocular, etc. (Nelson y Couto, 2010). El 80% de los pacientes caninos con linfoma desarrollan la forma multicéntrica. Por otro lado, las localizaciones digestivas (aproximadamente 7%), mediastínica (3%), y extranodal se describen con menor frecuencia (Ballesteros, 2019), mientras que en los felinos la presentación alimentaria (representando el 70 % de los casos) y mediastínica son las más frecuentes. Álvarez Berger (2011) afirma: *“Independientemente del sitio anatómico de origen, la enfermedad puede diseminarse e involucrar otros tejidos linfoides y no linfoides (...)”* (p.1)

### **5.2.1.1 Linfoma multicéntrico:**

Los animales con formas generalizadas o multicéntricas presentan signos vagos, no específicos. Frecuentemente los propietarios detectan masas subcutáneas (que corresponden a los nódulos linfáticos aumentados de tamaño), al cepillar o acariciar a su mascota. Esta presentación de linfoma es más frecuente en caninos.

Cartagena Albertus (2011) afirma: *”Se caracteriza por una linfadenopatía solitaria o generalizada, que puede estar acompañada de hepatomegalia, esplenomegalia y compromiso de la médula ósea o de otros órganos. Los ganglios linfáticos se observan aumentados de tamaño y firmes, pero no hay dolor a la palpación. Algunos pacientes presentan síntomas inespecíficos, como fiebre, pérdida de peso, anorexia o letargo”*. En aquellos casos en los que la linfadenomegalia es muy marcada, pueden generar obstrucción de los vasos linfáticos y sanguíneos y ocasionar edema en extremidades y cara, efusión pleural o peritoneal, e incluso obstrucción parcial de las vías respiratorias (Alvares Berger, 2011).



Figura 7: linfoma multicéntrico. El paciente presenta incremento de tamaño de los nódulos linfáticos retromandibulares, los cuales se encuentran señalados en la imagen. Fuente: Couto y Moreno, 2013.

El 20% de casos en caninos presentan signos de hipercalcemia tales como poliuria, polidipsia, vómitos, constipación, depresión, debilidad muscular o arritmias cardíacas. Una menor cantidad de animales muestra alteraciones hemodinámicas, tromboembolismo, lesiones oculares (desprendimiento de retina, vasos sanguíneos tortuosos), signos neurológicos e infecciones (Cartagena Albertus, 2011).

Existen distintos estados en la presentación clínica. Idealmente el estado clínico debe ser determinado, ya que puede ser importante para emitir un pronóstico. Para determinar el estado clínico, se utiliza el esquema de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cual se basa en los resultados del examen físico, de las pruebas de laboratorio, estudios de imagenología, evaluación citológica y/o histológica de órganos afectados y médula ósea, y evaluación oftalmológica (Alvares Berger, 2011).

Estado clínico I	Un solo nódulo linfático o tejido linfoide de un solo órgano se encuentra involucrado.
Estado clínico II	Cuando una cadena nodular linfática se encuentra involucrada, afectando un solo lado del diafragma.
Estado clínico III	Involucración generalizada de todos los nódulos linfáticos.
Estado clínico IV	Involucración del hígado y/o bazo.

Estado clínico V	Involucración de la médula ósea.
Subestado clínico a	Sin signos sistémicos.
Subestado clínico b	Con signos sistémicos.

Tabla 1. clasificación de la OMS de los estados clínicos de linfoma multicéntrico en perros.  
Fuente: Álvarez Berger, 2011.



Figura 8: estados clínicos del linfoma multicéntrico descritos en la tabla 1.

Fuente: Ballesteros, 2019.

La presentación multicéntrica de la enfermedad permite obtener muestras por punción de varios ganglios afectados, aunque es aconsejable evitar los ganglios mandibulares por su posible reacción a un proceso infeccioso y también porque, por error, es muy probable que la punción se realice en las glándulas salivales asociadas.

### **5.2.1.2 Linfoma mediastínico:**

La linfadenopatía mediastínica es más frecuente en gatos y en animales jóvenes, aunque puede aparecer en cualquier edad. En su extensión pueden afectarse los ganglios esternales y mediastínicos, la pleura adyacente y el pulmón.

Se caracteriza por signos respiratorios como disnea, intolerancia al ejercicio y tos. Algunos pacientes presentan efusión pleural, disfagia y/o regurgitación. Estos signos se deben a la compresión del/los nódulo/s linfático/s mediastínico/s causada por la linfadenomegalia y/o por una efusión pleural maligna (Ballesteros, 2019).

En caninos puede aparecer hipercalcemia con poliuria y polidipsia. En la exploración física se puede observar que las alteraciones suelen estar limitadas a la cavidad torácica e incluyen sonidos broncovesiculares disminuidos, desplazamiento de los sonidos pulmonares hacia la cavidad torácica dorso caudal, sonido mate que se percibe a la percusión en localización ventral, y mediastino no comprimible (Couto y Moreno, 2013). En los gatos (y ocasionalmente en perros) se puede presentar el síndrome de Horner unilateral o bilateral. Este síndrome se da como consecuencia de que el tumor mediastínico daña las neuronas preganglionares simpáticas a nivel del tórax, lo que conduce a una pérdida de la inervación a nivel ocular. Esta alteración causa miosis (constricción de la pupila afectada), caída del parpado superior (ptosis), hundimiento del globo ocular (enoftalmos) y a menudo se produce protrusión del tercer parpado (membrana nictitante). Algunos perros muestran edema cefálico y de cuello marcado, producido por la

compresión que ejercen los nódulos linfáticos de tamaño mayor al habitual (síndrome de vena cava craneal) (Nelson y Couto, 2010).

### **5.2.1.3 Linfoma alimentario o gastrointestinal:**

Esta presentación se caracteriza por una infiltración solitaria, difusa o multifocal del tracto gastrointestinal (imagen 10). Se pueden apreciar algunas masas intraabdominales (por ejemplo, nódulos linfáticos mesentéricos o ileocecólicos agrandados o masas intestinales) y asas intestinales engrosadas (en pacientes con linfoma difuso del intestino delgado). En perros con linfoma colorrectal pueden aparecer masas linfomatoideas polipoides asomando a través del ano (Couto y Moreno, 2013). Los nódulos linfáticos mesentéricos generalmente se encuentran involucrados, con o sin afección de hígado y bazo (Álvarez Berger, 2011).

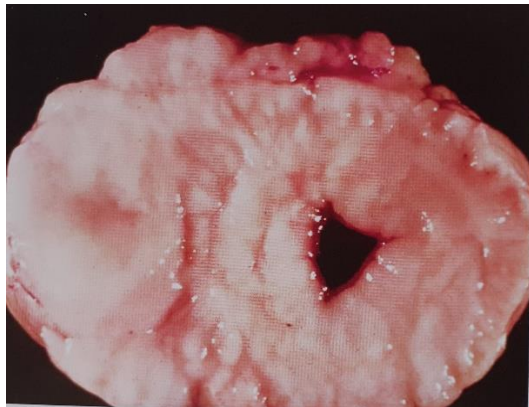


Imagen 10: linfoma digestivo. Fuente: Couto y Moreno, 2013

Se presentan signos gastrointestinales, tales como vómitos, anorexia, pérdida de peso y diarrea (en un 80 % de los casos, incluso hemorrágica). Ocasionalmente se desarrollan signos compatibles con obstrucción intestinal o con peritonitis (producidos por la rotura de una masa linfomatosa).

La ecografía es el método de diagnóstico ideal para la evaluación, estadificación y orientación de la biopsia en perros con linfoma intestinal (Ballesteros, 2019). Se considera que en el linfoma difuso es necesario realizar una biopsia profunda (Couto y Moreno, 2013). A pesar de que la biopsia de la mucosa intestinal puede arrojar resultados diagnósticos, se considera de mayor fiabilidad la muestra que incluya en profundidad todas las capas de intestino.

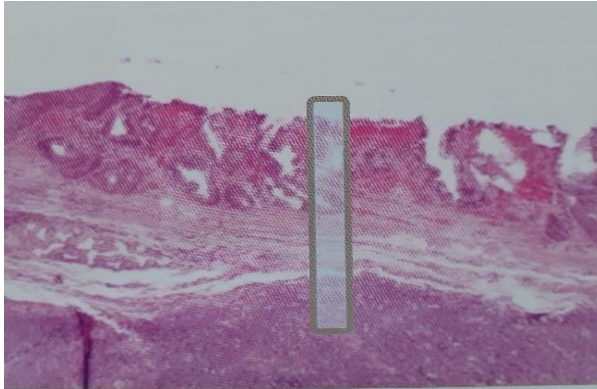


Imagen 11: en el caso de sospecha de linfoma difuso, la biopsia debe ser profunda.

Fuente: Couto y Moreno, 2013

El pronóstico del linfoma gastrointestinal en el perro en general es malo: la excepción es el linfoma colorrectal, que tiene un mejor pronóstico al responder a la quimioterapia con o sin tratamiento local. El linfoma alimentario representa aproximadamente el 5% de los casos y se diagnostica con menos facilidad que la forma multicéntrica; la quimioterapia es a menudo efectiva, los avances terapéuticos recientes son muy prometedores para el éxito en el tratamiento del linfoma canino.

#### **5.2.1.4 Linfoma extranodal:**

El término extranodal se utiliza para aquellos linfomas cuya localización no está incluida en las otras agrupaciones anatómicas. Puede ser, por ejemplo, renal, ocular, cutáneo, del sistema nervioso central, sistema respiratorio, boca, coanas, glándulas adrenales, membrana sinovial, etc.; esta presentación puede hallarse en cualquier tejido del organismo.

Los signos y hallazgos de la exploración física en animales con linfomas extranodales son muy variables y dependen de la localización de la masa o de las masas. Generalmente, los signos surgen por la compresión o el desplazamiento de las células parenquimatosas normales en el órgano afectado (como azoemia en linfoma renal, signos neurológicos variables en el linfoma del sistema nervioso central, etc.). Las formas extranodales más frecuentes en los perros son los linfomas cutáneos y oculares mientras que en los gatos son los linfomas faríngeos, oculares, renales y neurales (Nelson y Couto, 2010).

5.2.1.4.1 Linfoma ocular: es un proceso que puede afectar tanto a perros como a gatos. En los perros se presenta con mayor frecuencia asociado a la forma multicéntrica y en los gatos puede ser tanto un tumor primario como de tipo multicéntrico (Nelson y Couto, 2010). Los signos clínicos y lesiones incluyen uveítis, iritis, hemorragia retinal, infiltrado conjuntival, queratitis

intersticial, hipema, hipopión, glaucoma, masas oculares e infiltración retinal o del nervio óptico (Álvarez Berger, 2011).

En la mayoría de los casos se comporta como un proceso local con muy buena respuesta al tratamiento; sin embargo, suele ser el origen de complicaciones mayores, ya que puede extenderse hacia el sistema nervioso central debido a la íntima relación anatómica entre éste y las estructuras oculares (Ballesteros, 2019).

5.2.1.4.2 Linfoma renal: la presentación primaria del linfoma renal es más común en los gatos, siendo rara en perros. Los felinos con esta patología son llevados a la consulta generalmente por signos clínicos ambiguos, normalmente secundarios a una insuficiencia renal crónica. En la exploración física se observa que el animal está delgado, a menudo anémico (Nelson y Couto, 2010). Se puede encontrar renomegalia unilateral o bilateral y forma irregular de los riñones (Alvares Berger, 2011).

5.2.1.4.3 Linfoma del sistema nervioso: En los perros, los linfomas con afectación del sistema nervioso central representan del 5% al 12% de todos los linfomas. La forma primaria es poco frecuente en caninos, puede aparecer como linfoma extranodal o en el curso de un linfoma multicéntrico. Cursa con una amplia variedad de signos neurológicos dependiendo de la localización y extensión de la neoplasia; en general, se distinguen tres formas clínicas:

- Linfoma epidural aislado: cursa con cuadros de compresión medular, se desarrolla comúnmente en la zona toracolumbar. Es frecuente en gatos jóvenes positivos a ViLeF.
- Linfoma del sistema nervioso central: también conocido como linfoma verdadero o neurópilo. Puede ser primario (como el linfoma epidural) o secundario a una forma multicéntrica (por ejemplo, en gatos con presentación renal). Se caracteriza por la infiltración (única o multifocal) de meninges o encéfalo; los signos de infiltración pueden asociarse al aumento de presión intracraneal.
- Linfoma de nervios periféricos: aunque menos frecuentemente, se han descrito casos de linfoma que afecta al sistema nervioso periférico (plexo braquial, raíces de nervios dorsales y ganglios de raíces dorsales), con o sin afectación del SNC.

Una presentación relativamente frecuente es la de una recaída en perros que han estado recibiendo quimioterapia por un linfoma multicéntrico durante meses o años; estos pacientes desarrollan la aparición aguda de signos neurológicos, cuando la neoplasia primaria está todavía en remisión. Es posible que esta recaída tardía del SNC esté relacionada con el hecho de que la mayoría de los fármacos empleados en el tratamiento del linfoma no atraviesan la barrera hematoencefálica cuando se emplean a dosis habituales; por lo tanto, el sistema nervioso central se convierte en un santuario para las células tumorales (Nelson y Couto, 2010).

Los signos en estos pacientes pueden incluir convulsiones, paresia y parálisis, pero son más comunes los cambios sutiles en el estado mental y de vigilia; en ocasiones, las células tumorales pueden ser identificadas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) con recuentos altos, pero su ausencia no descarta al linfoma.





Figura 12 y 13: Linfoma de sistema nervioso. 12: Resonancia magnética del cerebro de un perro, que muestra un cambio de contraste por la presencia de un tumor (flecha blanca). 13: Corte sagital del cerebro de un perro que revela un tumor situado sobre la glándula pituitaria (flecha negra), también se observa la presencia de edema hipofisario (flecha blanca).

Fuente: Ballesteros, 2019.

5.2.1.4.4 Linfoma cutáneo: es la forma extranodal más común en caninos, abarcando aproximadamente un 5 % de los linfomas en animales de esta especie (Álvarez Berger, 2011).

Generalmente se observa en pacientes de edad media a avanzada, en el rango de 5-11 años. Se origina a partir de una expansión clonal de células linfoides con distintas características morfológicas e inmunohistoquímicas, las cuales determinan la existencia de varios tipos de linfomas. Puede presentarse como una enfermedad metastática en la piel o una neoplasia cutánea primaria (Fogel y Manzuc, 2009).

En base a los signos clínicos, el linfoma cutáneo es fácil de confundir con otras patologías debido a su presentación clínica tan variable y por su similitud con otras enfermedades cutáneas. En ocasiones, los pacientes son presentados para una segunda opinión después de haber recibido fallidas y prolongadas terapias tópicas y sistémicas a base de antibióticos o corticoides (Alvares Berger, 2011). El estudio citológico de aspirados obtenidos con aguja fina constituye un método práctico, económico y exacto para el diagnóstico y fenotipificación de esta neoplasia (Fogel y Manzuc, 2009).

El linfoma cutáneo se divide en:

Linfoma epiteliotrópico: este tipo de linfoma también llamado *mucosis fungoides* se caracteriza por la presencia de linfocitos neoplásicos de origen celular T; afecta la epidermis y epitelio anexo, y es común encontrar lesiones en bordes mucocutáneos y mucosas. Los linfocitos malignos pueden afectar la epidermis de manera difusa o en agregados, estos últimos se denominan micro-absesos de Pautrier.



Imagen 14: linfoma epiteliotrópico en mucosa oral. Fuente: Cartagena Albertus, 2011.

En perros con esta forma de linfoma suele observarse una masa dermoepidérmica circular característica, elevada, eritematosa con forma de rosquilla, cuya región central es de tejido normal (Nelson y Couto, 2010).



Imagen 15: lesiones en forma de rosquilla, típicas del linfoma cutáneo de linfocitos T.

Fuente: Nelson y Couto, 2010.

Según las características de las lesiones cutáneas en la micosis fungoide se describen tres estadios clínicos:

- Estadio 1: presenta eritema y descamación pruriginosa generalizada.
- Estadio 2: aparece eritema mucocutáneo, infiltración, despigmentación y ulceración.
- Estadio 3: se observan placas o nódulos cutáneos solitarios o múltiples (Fogel y Manzuc, 2009).

En casos avanzados, la infiltración puede afectar la dermis (Álvarez Berger, 2011), también suelen presentar linfadenopatías y otros signos de enfermedad sistémica (Fogel y Manzuc, 2009).

Linfoma no epiteliotrópico: es la forma más rara de linfoma cutáneo en perros, afecta a gerontes. Puede ser de origen T, B o no-T/no B y se caracteriza por la presencia de linfocitos neoplásicos en la dermis y tejido subcutáneo. Los nódulos son multifocales, de consistencia firme, alopecicos, de color rojo o púrpura, rara vez son pruriginosos y no comprometen la mucosa oral. Las lesiones presentan progresión rápida y producen metástasis sistémicas y en ganglios linfáticos. Su evolución es más agresiva y tiene una menor respuesta a la terapia en comparación con el epiteliotrópico (Fogel y Manzuc, 2009).

### **5.3 Diagnóstico:**

Cuando se evalúa al paciente para instaurar un tratamiento, es fundamental no solo obtener un diagnóstico definitivo, sino también valorar su estado global de salud mediante el examen físico y métodos complementarios. En todos los casos debe ser realizado como mínimo un hemograma, bioquímica sanguínea y uroanálisis. La imagenología, como radiografía y ecografía, son de utilidad para determinar el estado clínico de la enfermedad. El diagnóstico se basa normalmente en los resultados de citología, histopatología, inmunohistoquímica, citometría de flujo y PCR del reordenamiento del receptor de antígeno (PARR).

5.3.1 Examen físico: los hallazgos clínicos dependen de la forma anatómica de presentación. En el caso de caninos y felinos con linfoma multicéntrico, la exploración física suele revelar linfadenopatía generalizada masiva, estos linfonodúlos están marcadamente agrandados (de 5 a 15 veces su tamaño normal), indoloros y móviles.

Alteraciones en la exploración física de perros y gatos con linfomas extranodales:

Órgano o sistema implicado	Alteraciones posibles de hallar en la exploración
SNC	Cualquier anomalía neurológica
Ojo	Infiltrados, uveítis, desprendimiento de retina, glaucoma.
Riñón	Renomegalia, masas renales.
Pulmón	Ninguna.
Piel	Cualquier lesión primaria o secundaria.

Tabla 2: alteraciones encontradas en el examen físico en animales con linfoma extranodal.

Fuente: Nelson y Couto, 2010.

5.3.2 Hemograma: las alteraciones en el hemograma se deben a la invasión de la médula ósea por células neoplásicas, la hipo o hiperfunción esplénica (producido por infiltrados neoplásicos), la enfermedad crónica o anomalías inmunomediadas (es decir, anemia hemolítica inmune o trombocitopenia, ambas infrecuentes); algunas anormalidades (monocitosis, reacciones leucemoides) provienen de la secreción de sustancias bioactivas por parte de las células tumorales (por ejemplo, factores de crecimiento hematopoyéticos, interleucinas).

Las alteraciones hematológicas más frecuentes son: anemia normocítica, normocrómica, no regenerativa (anemia de enfermedad crónica), leucocitosis, neutrofilia (con o sin desviación a la izquierda), monocitosis, presencia de células linfoides atípicas en sangre periférica (linfoma leucémico), trombocitopenia, citopenias aisladas o combinadas, reacciones leucoeritroblastoides, entre otras (Nelson y Couto, 2010).

La anemia no solo puede ser secundaria a la presencia de inflamación crónica asociada a la enfermedad como se comentó anteriormente, sino también a un tiempo de vida disminuido de los eritrocitos, al metabolismo anormal del hierro o bien a una respuesta disminuida de la médula ósea a la eritropoyetina. Si otras citopenias están presentes o la anemia es severa, puede estar causada por involucramiento de la médula ósea, denominándose esta alteración mielodisplasia. Las variaciones en el conteo plaquetario y de leucocitos es variable, pudiendo encontrarse incluso normales; una disminución de las plaquetas puede estar dada por mielodisplasia y una capacidad hematopoyética disminuida de la médula ósea (Álvarez Berger, 2011).

**5.3.3 Bioquímica sanguínea:** las alteraciones que se detectan en el análisis bioquímico surgen de la producción de sustancias bioactivas por parte de las células tumorales, o bien del fallo orgánico secundario a la infiltración tumoral (Couto y Moreno, 2013). La bioquímica debe incluir enzimas hepáticas para detectar disfunción del hígado, también urea y creatinina para diagnosticar alteraciones en la función renal, electrolitos para hallar posible hipercalcemia y un proteinograma electroforético para detectar una gammapatía monoclonal, en el caso de que las proteínas totales estén aumentadas (Cartagena Albertus, 2011).

La hipercalcemia es una de las alteraciones paraneoplásicas halladas con mayor frecuencia en perros con linfoma (extremadamente rara en gatos), observándose en aproximadamente el 20-40 % de los pacientes, siendo más prevalente en los que presentan linfoma mediastínico (Couto y Moreno, 2013). El mecanismo propuesto para la hipercalcemia está relacionado con la producción de un péptido similar a la hormona paratiroidea (PTHrP) producido por las células tumorales, que estimula la resorción ósea por parte de los osteoclastos (Álvarez Berger, 2011). Las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia son el resultado de la alteración de la función renal, desencadenando una diabetes insípida nefrógena que aparece cuando la concentración sérica de calcio supera los 14 mg/dl. Los niveles aumentados de calcio impiden la unión de la hormona antidiurética a sus receptores en los túbulos colectores, disminuyendo la reabsorción de agua libre y produciendo orina hipoestenúrica. Así, inicialmente origina una poliuria funcional con polidipsia secundaria. Si la hipercalcemia es grave o persistente se puede llegar a azoemia e insuficiencia renal. Los signos clínicos gastrointestinales que pueden observarse son: anorexia, vómitos, estreñimiento, entre otros. A nivel cardíaco, con hipercalcemias muy graves (mayor de 18 mg/dl) pueden desencadenarse arritmias (Couto y Moreno, 2013).

La hiperproteinemia es otra alteración paraneoplásica que ocurre rara vez en felinos y caninos con linfoma. Puede ser secundaria a la producción de una proteína monoclonal por parte de las células del tumor, la cual podría ser la responsable de ocasionar el desarrollo del síndrome de hiperviscosidad.

Aunque tanto el análisis hemático como el bioquímico pueden verse alterados, estos no ofrecen resultados diagnósticos, ya que multitud de patologías pueden mostrar esas variaciones de parámetros; las alteraciones bioquímicas son más comunes en perros que en gatos (Ballesteros, 2019).

**5.3.4 Diagnóstico por imagen:** la imagenología diagnóstica es de utilidad para determinar el estado clínico de la enfermedad.

## **Radiografía:**

Las anomalías radiológicas varían dependiendo de las distintas presentaciones anatómicas de linfoma, pero en general son secundarias a linfadenopatía u organomegalia; ocasionalmente la infiltración de otros órganos (como los pulmones) puede conducir a la aparición de alteraciones radiológicas adicionales.

En linfomas multicéntricos, los cambios que se pueden observar son linfadenopatía esternal y/o traqueobronquial; infiltrados intersticiales, bronco alveolares o mixtos; derrame pleural (de baja frecuencia); linfadenopatía intraabdominal (mesentérica o iliaca); hepatomegalia; esplenomegalia; renomegalia o masas intraabdominales; lesiones óseas líticas o proliferativas (poco frecuentes). Mientras tanto, en los animales con linfoma mediastínico los cambios suelen limitarse a hallazgos de una masa mediastínica anterior (o, más raramente, posterior), con o sin derrame pleural. En los linfomas digestivos, las radiografías de contraste suelen revelar alteraciones en la mayoría de los animales.

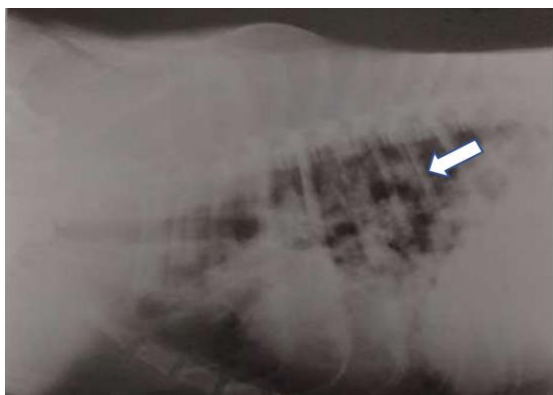


Imagen 16: Radiografía de un linfoma mediastínico en la que se aprecia infiltrado pulmonar.

Fuente: Couto y Moreno, 2013.



Imagen 17: Radiografía de contraste en un paciente con linfoma digestivo. Se aprecia engrosamiento intestinal puesto de manifiesto en las zonas en las que el contraste aparece “dentado” Fuente: Couto y Moreno, 2013.

## Ecografía:

Constituye una herramienta muy valiosa para evaluar caninos y felinos con linfoma intraabdominal; también puede utilizarse para observar masas mediastínicas en ambas especies. Los cambios en la ecogenicidad de los órganos parenquimatosos (hígado, bazo, riñones) suelen reflejar modificaciones en la textura del órgano, secundarias a la infiltración neoplásica. Además, pueden identificarse fácilmente las estructuras linfoides u órganos de mayor tamaño al habitual. Dentro de las alteraciones que pueden encontrarse se incluyen hepatomegalia, esplenomegalia, cambios en la ecogenicidad del hígado o bazo (ecogenicidad mixta o áreas hipocogénicas -múltiples), engrosamiento intestinal, linfadenopatía (Nelson y Couto, 2010).

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 nódulos linfáticos mesentéricos y sublumbares; así como para realizar aspiraciones guiadas de órganos afectados para el diagnóstico citológico, citometría de flujo, PCR del reordenamiento del receptor de antígeno (PARR), y para realizar biopsias por aguja (Trucut) para histopatología. En el caso de linfoma gastrointestinal, el ultrasonido abdominal es de gran utilidad para determinar la presencia de masas intestinales, engrosamiento y pérdida de la arquitectura de las paredes gastrointestinales, linfadenopatía mesentérica y cambios en la conformación y textura del bazo (Álvarez Berger, 2011).

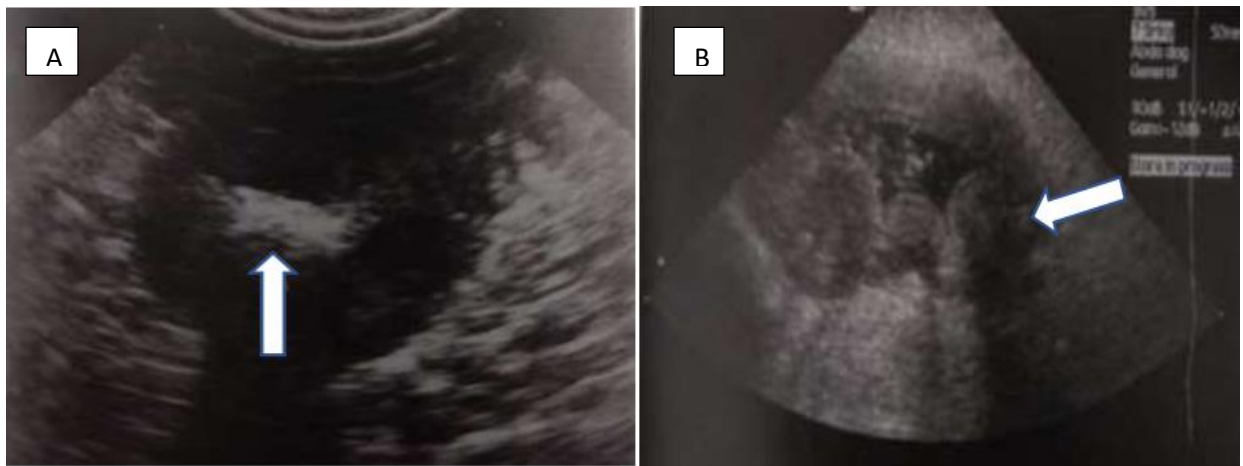


Figura 18: Ecografías abdominales de pacientes con linfoma. A. Ecografía de una masa abdominal la cual es señalada por la flecha. Fuente: Couto y Moreno, 2013. B. Imagen de ultrasonido mostrando una mucosa gástrica marcadamente engrosada y pérdida de la capa mucosa típica debido a un linfoma (flecha blanca) en un Labrador Retriever.

Fuente: Ballesteros, 2019.

**5.3.5 Diagnóstico citológico:** Los linfomas se caracterizan por la presencia de una abundante población monomórfica u homogénea de células redondeadas de estirpe linfoide que, independientemente del tipo o categoría citológica de linfoma de que se trate, se encuentran en el mismo estadio de maduración. No obstante, a pesar de esta apariencia de uniformidad en cuanto al tipo celular, los criterios de malignidad que podemos apreciar en las células son similares a los

del resto de neoplasias. Así, podremos observar variabilidad en el tamaño nuclear y en el cociente núcleo: citoplasma, múltiples nucléolos más o menos destacados, frecuentes figuras de mitosis, vacuolización y presencia en ocasiones de granulaciones azurófilas citoplasmáticas.

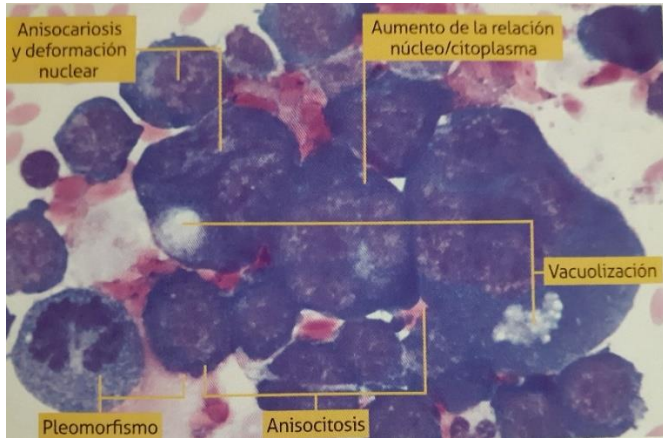


Imagen 19: criterios de malignidad. Muestra procedente de una alpaca.

Fuente: Couto y Moreno, 2013.

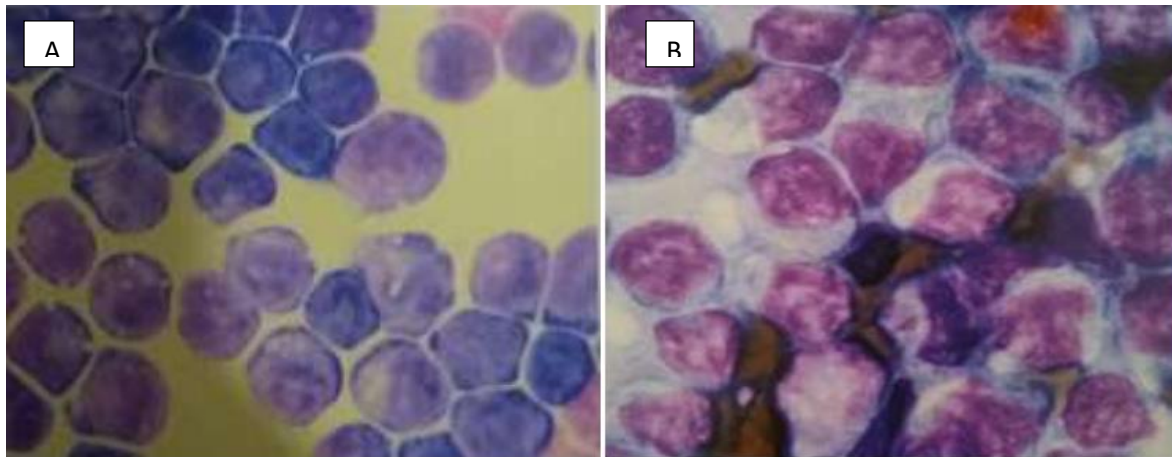


Figura 20: Citologías. A. Citología de líquido cefalorraquídeo en un perro con linfoma. Fuente: Couto y Moreno, 2013. B. Aspirado con aguja fina de un ganglio linfático periférico de un perro con linfoma; las células normales han sido reemplazadas por una población uniforme de células linfoides inmaduras (aumento original x 1000).

Fuente: Ballesteros, 2019.

Los linfomas se clasifican desde el punto de vista del estudio citológico en cuatro categorías:

- **Linfomas bien diferenciados o linfocíticos:** se caracterizan porque las células neoplásicas linfoides son de morfología redondeada y de pequeño tamaño, observando normalmente condensaciones o granulaciones de la cromatina nuclear, un nucléolo poco visible y un halo citoplasmático muy escaso.

- **Linfomas moderadamente diferenciados o prolinfocíticos:** representan, porcentualmente, el mayor número de linfomas en los animales domésticos. Aunque se aprecian células linfoblásticas de pequeño y gran tamaño, predominan las de tamaño mediano, mostrando la cromatina nuclear de apariencia granular y un halo citoplasmático aun escaso pero siempre visible.

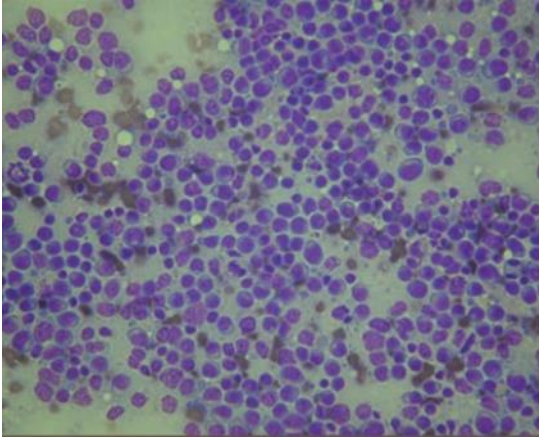


Imagen 21: Aspiración con aguja fina de un linfoma pro-linfoblástico ganglionar (tinción de Giemsa, 400x).

Fuente: Cartagena Albertus, 2011.

- **Linfomas escasamente diferenciados o linfoblásticos:** se caracterizan por una proliferación atípica de células linfoides claramente linfoblásticas, es decir, células de morfología y tamaño más o menos uniforme, con núcleo redondeado u ovalado de límites bien definidos, distribución finamente granular de la cromatina y presencia de uno o más nucléolos destacados. Su tamaño es mayor que el de los tipos de linfomas anteriormente descritos, de forma que el halo citoplasmático es claramente visible. Las figuras de mitosis suelen ser muy numerosas. También es característica la observación frecuente de células macrofágicas con el citoplasma cargado de restos celulares (macrófagos de cuerpo tingible), dando en ocasiones una imagen de “cielo estrellado”.
- **Linfomas de células grandes:** hacen referencia a un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas a partir de células pertenecientes al sistema mononuclear fagocítico. Se trata de células de gran tamaño y en ocasiones muy pleomórficas. El citoplasma es normalmente abundante, de diferente intensidad de tinción (por lo general débilmente acidófilo o de tinción anfófila), no se observan signos de fagocitosis y en ocasiones los límites citoplasmáticos son poco precisos. Los núcleos son de gran tamaño, vesiculares, de morfología y patrón cromático muy heterogéneos.

Independientemente del carácter maligno de cualquier tipo de linfoma, la clasificación citológica de los linfomas anteriormente reseñada tiene un valor pronóstico y con vistas a un tratamiento (Cartagena Albertus, 2011).

**5.3.6 Diagnóstico histopatológico:** Los resultados de la biopsia permiten definir con exactitud el alcance de un proceso tumoral, el grado, la agresividad y los márgenes quirúrgicos, características que permitirán la selección adecuada del protocolo terapéutico; de igual manera,



la realización de las técnicas de diagnóstico molecular sobre la muestra de biopsia permite definir con mayor precisión el origen y las características de tejidos poco definidas en el estudio anatomopatológico tradicional (Ballesteros, 2019). Por otra parte, algunos autores consideran que no es necesaria para el diagnóstico, hasta que se demuestre inequívocamente que la clasificación histopatológica de los linfomas caninos aporta información pronóstica; no está justificado extraer quirúrgicamente un nódulo linfático o una masa extraganglionar para su evaluación histopatológica si el paciente ya ha sido diagnosticado por los resultados de la citología (Couto y Moreno, 2013).

Para llevar a cabo la histopatología se pueden realizar biopsias por incisión, nodulectomía o aspiración de médula ósea. La biopsia por incisión es indicada si el tumor es muy grande y se puede sacar una parte importante del ganglio; este tipo de biopsia es la más común cuando se sospecha de linfoma y se considera el mejor examen para confirmar el diagnóstico. Por otra parte, la nodulectomía consiste en la resección solo de la masa tumoral y tejido normal aledaño; está indicada para el diagnóstico de tumores, y está contraindicada cuando existen masas múltiples o en masas con crecimiento infiltrativo. Por último, en la aspiración de médula ósea, el objetivo principal es saber si el linfoma la ha alcanzado; para esto se inserta una aguja delgada y hueca en el hueso y se usa una jeringa para aspirar una pequeña cantidad de médula ósea (Ballesteros, 2019).

**5.3.7 Inmunohistoquímica:** tiene como objetivo detectar antígenos desconocidos mediante la utilización de anticuerpos monoclonales específicos; tiene la ventaja añadida de que puede ser utilizada en tejidos previamente fijados e incluidos en parafina con las técnicas habituales. El anticuerpo más utilizado es la inmunoglobulina G por su mejor penetración en los tejidos. Es una técnica que posee una gran afinidad y una alta especificidad, y que permite detectar cantidades muy pequeñas y específicas de antígeno. La comprobación y visualización de la unión antígeno-anticuerpo se realiza a través de un marcador (Fluorocromos como la fluoresceína o rodamina, enzimas como la peroxidasa o la fosfatasa alcalina, isótopos radioactivos (RIA), oro coloidal, etc.) de distintas formas: emisión de fluorescencia o fosforescencia, ELISA directo, indirecto o competitivo, y en el caso del RIA utilizando hormonas como marcadores asociados (Cartagena y Romairone, 2018). La confirmación inmunohistoquímica de los linfomas se realiza mediante el uso del antígeno leucocitario CD3 (figura 21. A.) para los linfocitos T y el antígeno leucocitario CD79a (figura 21. B.) para los linfocitos B y las células plasmáticas; PAX5 y CD20 (figura 21. C.) se usan comúnmente en perros, ya que CD79a puede causar un enlace nuclear artificial; MUM1 es muy específico para plasmocitomas caninos con sensibilidad y especificidad superiores en comparación con CD79a y CD 20; aunque el CD18 se utiliza como marcador para las células histiocíticas, está presente en la superficie de todos los leucocitos y manchará algunos subtipos de linfocitos (Ballesteros, 2019).

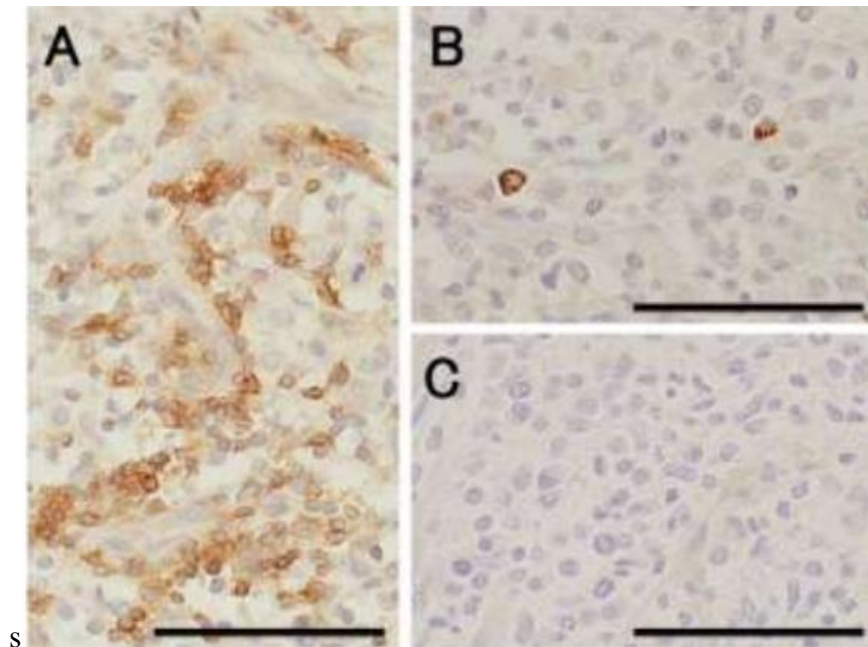


Figura 22: Etiquetado inmunohistoquímico de las células linfoides neoplásicas. Contiene hematoxilina.

- A. Un gran número de células neoplásicas se tiñen positivamente para CD3.
- B. Menos células neoplásicas se tiñen positivamente para CD79 $\alpha$ .
- C. Todas las células neoplásicas son negativas para CD20.

Fuente: Ballesteros, 2019.

**5.3.8 Citometría de flujo:** La citometría de flujo es también una herramienta para la inmunofenotipificación de células linfoides. Es una técnica molecular que ayuda a identificar distintos marcadores o cluster de diferenciación (tabla 2), a través de la caracterización individual de cada célula suspendida en un fluido y sometida a un haz de rayo láser. Las células en estudio se enfrentan a anticuerpos marcados que reaccionan con las proteínas de superficie celulares, lo que genera un efecto lumínico debido a la estimulación del haz luz (rayo láser); puede realizarse a partir de tejido neoplásico (como el aspirado de un nódulo linfático u otro órgano) o sangre (en el caso de pacientes con leucemias); es un procedimiento diagnóstico muy utilizado en oncología veterinaria para la diferenciación de enfermedades linfoproliferativas y en el caso específico del linfoma canino, contribuye a realizar un pronóstico más específico debido a la posibilidad de diferenciar entre linfocitos T y linfocitos B (Ballesteros, 2019).

Cluster de diferenciación (antígeno CD)	Tipo celular
CD34	Precursores indiferenciados hematopoyéticos
CD45	Leucocitos
CD20	Linfocitos B
CD3	Linfocitos T
CD5	Linfocitos T
CD4	Linfocitos T helper
CD8	Linfocitos T citotóxicos
CD14	Monocitos

Tabla 3: Ejemplos de marcadores identificados genéricamente con siglas CD (cluster de diferenciación).

Fuente: Ballesteros, 2019.

Esta técnica requiere una cantidad suficiente de leucocitos viables para que puedan suspenderse en el fluido que los vehicula ante el haz del láser; el pronóstico en caso de linfoma canino varía si las células T se caracterizan a través de los inmunofenotipos CD4+ y CD45-, con una supervivencia de hasta 24 meses, o si lo hacen a través de los inmunofenotipos CD4+ y CD45+, en cuyo caso la supervivencia es 4 veces menor (6 meses). Es una técnica que se encuentra indicada para la caracterización de los siguientes estados: linfocitosis circulante bien diferenciada de formas no neoplásicas de linfocitos; presencia de linfoblastos circulantes incluyendo leucemias, donde los leucocitos son difíciles de diferenciar y presentan confusión entre un linfoma en estado V y una leucemia; caracterización de linfoblastos pequeños, medianos y grandes en diagnósticos confirmados por citología o biopsia y en aquellas ocasiones en las que sea necesario confirmar el proceso neoplásico descartando con seguridad un infiltrado linfoide no neoplásico (Ballesteros, 2019).

5.3.9 PARR (PCR del reordenamiento del receptor de antígeno): La reacción en cadena de la polimerasa para los reordenamientos del receptor de antígeno (PARR) es otra prueba sensible y se ha sugerido para el diagnóstico de casos no concluyentes luego de un examen citológico o histopatológico de rutina. Esta es una técnica de gran utilidad, ya que permite diferenciar cuadros clínicos de inflamación de procesos neoplásicos; la determinación de PARR permite establecer si el desorden es una expansión clonal (y, por lo tanto, una enfermedad maligna) o se trata de células linfoides reactivas, y si tiene origen en células B o T, incluidas células plasmáticas; las células con receptores de antígenos distintos, aunque pertenezcan un mismo tipo celular (p, ej.: linfocitos T) se consideran policlonales y se asocian a procesos no neoplásicos (inflamatorios o infecciosos), las células con receptores de antígeno iguales se clasifican como monoclonales y caracterizan a los procesos neoplásicos; las técnicas de clonalidad permiten identificar poblaciones linfoides monoclonales/oligoclonales (origen neoplásico) y poblaciones linfoides policlonales (de origen infeccioso o inflamatorio).

Las ventajas que presenta esta prueba son: no es necesaria una muestra especial, es posible realizar la prueba de clonalidad en el mismo portaobjetos del diagnóstico citológico, las tinciones habituales como Wright- Giemsa no impiden realizar dicha técnica, se puede hacer a partir de aspirados, sangre y fluidos procedentes de cavidades corporales. Por otra parte, la desventaja es que posee una sensibilidad menor frente a la citometría de flujo; para confirmar una enfermedad linfoproliferativa se deben realizar ambas pruebas. Sin embargo, la sensibilidad de la citometría de flujo y la PARR en comparación con la prueba inmunohistoquímica estándar se limita al 91% y al 67%, respectivamente (Ballesteros, 2019).

Aproximadamente el 91 % de los linfomas en caninos pueden ser identificados por esta prueba; además por medio de este método también es posible obtener inmunofenotipificación de neoplasias linfoides. Se debe recordar que algunas enfermedades infecciosas, como el caso de *Ehrlichia canis*, pueden causar una expansión monoclonal de linfocitos, dando resultados falsos positivos de una enfermedad linfoproliferativa maligna (Álvarez Berger, 2011).

Tras confirmar el diagnóstico, es habitual establecer el estadio clínico de la enfermedad para determinar el pronóstico. La Organización Mundial de la Salud ha propuesto unos criterios que se han empleado en las últimas dos décadas para determinar el estadio clínico de caninos y felinos con linfoma (tabla 1, página 9). Según estos criterios, derivados del sistema TNM (tumor, nódulo, metástasis) para la clasificación de las neoplasias en los seres humanos, se emplea información clínica y clínico patológica para determinar la extensión de la enfermedad y correlacionarla con el pronóstico. Por desgracia, en medicina veterinaria no tiene valor pronóstico (es decir, los animales con enfermedad en estadio I tienen tiempos de supervivencia similares a los que están en el estadio IV). La única información pronóstica de importancia clínica en este sistema es el hecho de que los perros asintomáticos (subestadio a) tienen mejor pronóstico que los “enfermos” (subestadio b) (Nelson y Couto, 2010).

#### **5.4 Diagnóstico diferencial:**

Los diagnósticos diferenciales del linfoma que varían según la localización anatómica del proceso, se encuentran en la siguiente tabla:

Forma anatómica	Diagnóstico diferencial
Linfadenopatía generalizada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección diseminada (por ejemplo: bacteriana, vírica, reckettsiósica, parasitaria, fúngica).</li> <li>• Trastornos inmunológicos (por ejemplo: lupus, poliartritis, vasculitis, dermatopatías)</li> <li>• Otros tumores hematopoyéticos (por ejemplo: leucemia, mieloma múltiple, histiocitosis maligna o sistémica)</li> <li>• Tumores metastásicos en ganglios linfáticos.</li> <li>• En gatos, algunos síndromes hiperplásicos benignos.</li> </ul>
Digestiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enteritis infiltrante (por ejemplo: enteritis linfocítica o plasmocítica).</li> <li>• Neoplasias intestinales no linfoides.</li> <li>• Enteritis granulomatosa.</li> <li>• Tumores de células redondas y granuladas en gatos.</li> </ul>

Cutánea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatitis infecciosa (por ejemplo: piodermia avanzada).</li> <li>• Dermatitis inmunológica (por ejemplo: pénfigo).</li> <li>• Otros tumores cutáneos.</li> </ul>
Mediastínica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Timoma.</li> <li>• Tumor de la base del corazón (quemodectoma).</li> <li>• Tumor tiroideo ectópico.</li> <li>• Granulomatosis pulmonar linfomatoide.</li> <li>• Procesos granulomatosos (por ejemplo: blastomicosis con adenopatías hiliares).</li> </ul>

Tabla 4: diagnósticos diferenciales habituales del linfoma.

Fuente: Ettinger y Feldman, 2007.

### **5.5 Pronóstico:**

Sin tratamiento, la esperanza de vida para un canino o felino con linfoma es únicamente de 6 a 8 semanas. Sólo con corticoesteroides como único tratamiento se puede extender la media de supervivencia hasta alrededor de 3 meses. Con la quimioterapia suele prolongarse de 6 a 9 meses. Se cuenta con muchos protocolos para el tratamiento del linfoma, pero el 70-80% de los caninos con linfoma multicéntrico alcanza la mayor remisión y permanece en ese estado durante 6 a 9 meses. Sin embargo, el tiempo de supervivencia puede variar desde una semana hasta varios años. Una vez que ocurre la recaída, el pronóstico empeora, ya que sólo el 50% de los casos responden al tratamiento de rescate (Cartagena Albertus, 2011).

En la tabla 5 se presenta una lista de factores que se conoce o sospecha que afectan a la supervivencia en caninos con linfoma. La edad y la raza no afectan a la duración de la remisión ni a la supervivencia y la mayoría de los estudios no encuentran relación entre el estadio clínico y el pronóstico excepto en perros con procesos en estadio V evidente; es decir, si la médula ósea está infiltrada intensamente, si existe leucemia evidente o si aparecen citopenias periféricas secundarias a mieloptosis. Los dos factores que se correlacionan con más fuerza con el pronóstico son el inmunofenotipo y el subestadio en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Muchos estudios han confirmado que los tumores inmunorreactivos a CD3 (por ejemplo, derivados de células T) tienen remisiones y esperanzas de vida significativamente más cortas. De un modo similar, los perros que presentan un subestadio b (es decir, clínicamente enfermos) tienen peores porcentajes si se comparan con el subestadio a.

Otros factores que se han correlacionado con el pronóstico son menos consistentes; es decir, no se han constatado correlaciones en todos los estudios, son ensayos preliminares o existen referencias contradictorias en la bibliografía. Algunos factores se correlacionan en análisis unifactoriales; sin embargo, cuando se comprueban con análisis multifactoriales (en que todos los factores se consideran conjuntamente), no existen diferencias significativas. Un ejemplo es la presencia de hipercalcemia; en algunos ensayos se asocia a un pronóstico desfavorable, sin embargo, si se realiza un análisis multifactorial, el aumento de calcio no es predictivo en sí mismo, debido principalmente a que es más probable que los caninos con hipercalcemia tengan

linfoma de células T, lo cual es un factor pronóstico mucho más importante (Ettinger y Feldman, 2007).

Factor	Intensidad de la asociación	Comentarios
Estadio clínico según la Organización Mundial de la Salud (OMS) Subestadio según la OMS	Débil  Intensa	Es probable que este factor solamente tenga valor predictivo en el caso de enfermedad en estadio V con afectación pronunciada de la médula ósea. Los perros con subestadio b de la enfermedad tienen remisiones y tiempos de supervivencia más cortos.
Inmunofenotipo	Intensa	Los caninos con linfomas T tienen remisiones y tiempos de supervivencia más cortos que aquellos con tumores de estirpe B.
Hipercalcemia	Moderada	Los pronósticos más desfavorables no son independientes, sino que es probable que se deben a la asociación con células T.
Pretratamiento con esteroides	Moderada	La mayoría de los estudios muestra que el uso previo de esteroides acorta la duración de la respuesta.
Sexo	Débil	Algunos estudios han indicado que los machos tienen remisiones y tiempos de supervivencia más cortos; otros afirman lo contrario.
Tasa de proliferación	Débil	Los estudios son contradictorios.
Linfoadenomegalia mediastínica craneal	De moderada a intensa	Un gran número de casos ha mostrado asociación con remisiones y tiempos de supervivencia más cortos; otros estudios afirman lo contrario.
Grado histológico	Moderada	Es menos probable que los tumores de bajo grado respondan a la quimioterapia; sin embargo, los pacientes pueden vivir más a pesar de ello.
Expresión de glucoproteína-P	Moderada	Este factor se asocia a peores tasas de respuesta y a remisiones y tiempos de supervivencia más cortos.

Tabla 5: factores que se conocen o se sospechan que afectan al pronóstico en caninos con linfoma.

Fuente: Ettinger y Feldman, 2007.

## **5.6 Tratamiento:**

Es importante realizar una evaluación del estado del paciente antes de comenzar el tratamiento. Este se realiza 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 y Moreno, 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. Las radiografías torácicas deben ser consideradas para evaluar si hay alguna masa mediastínica craneal, así como también las ecografías abdominales para detectar neoplasias en dicha cavidad.

Una vez que se ha llegado a un diagnóstico definitivo y se ha establecido el estado clínico, es importante llevar a cabo una discusión con el propietario del paciente en cuanto al pronóstico y tratamiento.

La probabilidad de alcanzar una cura para el linfoma es remota. Existen numerosos protocolos quimioterápicos, la radioterapia e inmunoterapia, todas con el fin de alcanzar tiempos de remisión y supervivencia mayores; sin embargo, la expectativa de vida en caninos no supera los 12 a 18 meses, la terapia del paciente con linfoma es determinada según el estado de la enfermedad, presencia o ausencia de la enfermedad paraneoplásica, estatus fisiológico general del paciente, 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 del pronóstico, probabilidades de remisión y supervivencia, y duración de estas (Ballesteros, 2019).

### **5.6.1 Quimioterapia:**

Debido al gran número de protocolos quimioterápicos disponibles, se deben considerar y discutir con los propietarios algunos factores a la hora de la selección y hacerlo basándose en cada caso en particular. Estos factores incluyen: el costo, el tiempo disponible, la eficacia, la toxicidad y la experiencia del clínico con el protocolo en cuestión. Con la gran cantidad de fármacos, los protocolos generalmente resultan accesibles económicamente para la mayoría de los clientes. En general, cuanto más compleja sea la combinación quimioterápica, requerirá una mayor erogación económica, más tiempo (por ejemplo, requerirá visitas repetidas al veterinario y una monitorización más estrecha) y aumentarán las probabilidades de que surjan efectos tóxicos. Sin embargo, las combinaciones más complejas consiguen remisiones más largas y un mayor tiempo de supervivencia del individuo que los protocolos de monoterapia (Ettinger y Feldman, 2007).

La mayoría de los protocolos de quimioterapia contemplan dos pasos iniciales distintos: el primero es la fase de inducción, donde se busca la remisión de los signos clínicos; el segundo es la fase de mantenimiento, en la que se disminuye la intensidad y periodicidad de los tratamientos. Cuando esta primera línea de tratamiento no consigue los resultados esperados, se inicia el protocolo o fase de rescate, donde las drogas utilizadas deben ser distintas a las administradas en la fase de inducción, pues se espera que su acción farmacológica consiga lo que

no han podido lograr los fármacos iniciales, aunque los resultados indican que la respuesta es mucho menor y la toxicidad asociada mucho más alta (Ballesteros, 2019).

#### 5.6.1.1 Protocolos de Inducción:

Una gran variedad de protocolos quimioterapéuticos de inducción han sido descritos para el tratamiento de linfoma en caninos y la mayoría son bien tolerados por los pacientes. Generalmente aquellos que contienen múltiples fármacos son mejores para controlar la enfermedad con un tiempo de remisión más duradero, ya que el utilizar drogas con diferentes mecanismos de acción suele ser más efectivo contra las células neoplásicas y se evita la resistencia a fármacos (Álvarez Berger, 2011). La base de los tratamientos con múltiples fármacos combina por lo general la prednisolona y la ciclofosfamida, como fármacos de administración oral, y la vincristina, doxorubicina y en algunos casos L- asparaginasa, como fármacos parenterales de uso endovenoso; este es el tratamiento de primera línea y posiblemente el más utilizado en distintos protocolos.

Protocolos de múltiples fármacos más habituales en quimioterapia:

- COP: ciclofosfamida + vincristina + prednisolona
- COAP: ciclofosfamida + vincristina + prednisolona + citosina de arabinósido
- CHOP: ciclofosfamida + vincristina + prednisolona + doxorubicina
- L-CHOP: ciclofosfamida + vincristina + prednisolona + doxorubicina + L-asparaginasa
- WMN25 o WM19: protocolo de la Universidad de Wisconsin

El protocolo COAP (ciclofosfamida + vincristina + prednisolona + citosina de arabinósido) es el tratamiento más usado en este tipo de neoplasia ya que se consiguen tasas de remisión del 60 al 90%, con una media de supervivencia de 6 a 12 meses; alrededor del 20% de los pacientes vive más allá de los 2 años del inicio del tratamiento (Ballesteros, 2019). El arabinósido de citosina suele administrarse por vía subcutánea, ya que si se administra como bolo endovenoso apenas destruye las células; esto se debe a su corta vida media y al mecanismo de acción específico en la fase S, y su asociación a la mielosupresión. La fase de inducción dura 6-8 semanas y mientras transcurre este tiempo es necesario un control semanal con el veterinario.

Durante la fase de inducción la toxicidad es mínima (menos del 15%), y el propietario suele seguir el protocolo rigurosamente, porque la mayoría de los signos tóxicos son hematológicos (citopenias) y no suelen producir signos clínicos detectables por los dueños. La toxicidad dosis limitante es hematológica, generando mielosupresión, que provoca neutropenia. El nivel más bajo de neutrófilos suele producirse en los días 7-8 porque dos fármacos mielosupresores se administran durante los 2-4 primeros días de tratamiento. En la mayoría de los casos esta disminución de neutrófilos es ligera (2.000-3.500 células/microlitro), pero puede llegar a ser grave en pacientes con infiltración neoplásica a nivel de la médula ósea antes del comienzo del tratamiento. Pueden aparecer signos leves de toxicidad gastrointestinal. La pérdida de pelo es mínima; se produce fundamentalmente en perros de pelo lanoso (por ejemplo: caniche, bichon frise); los gatos (y algunos perros) pueden perder sus pelos táctiles durante el tratamiento (Nelson y Couto, 2010).



Semana	Fármaco	Dosis
1	Vincristina Citarabina Ciclofosfamida  Prednisolona	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV 250 a 300 mg/ m <sup>2</sup> SC 50 mg/m <sup>2</sup> PO cada 48 horas por 8 semanas.  40-50 mg/m <sup>2</sup> PO cada 24 horas por 7 días, posteriormente 20 a 25 mg/m <sup>2</sup> cada 48 horas por 8 semanas.
2	Vincristina	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
3	Vincristina	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
4	Vincristina	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
5	Vincristina	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
6	Vincristina	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
7	Vincristina	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
8	Vincristina	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV

Tabla 6: protocolo de inducción COAP para linfoma canino

Fuente: Álvarez Berger, 2011.

Los protocolos que contienen doxorrubicina presentan una mayor duración de remisión (protocolos tipo CHOP, uno de los más utilizados es el de la Universidad de Wisconsin). Sin embargo, a pesar de que el periodo de remisión sea más largo utilizando el protocolo tipo CHOP en comparación con los de tipo COP, si son administrados los protocolos de rescate o reinducción, en general, el tiempo de supervivencia total es similar para ambos (Álvarez Berger, 2011). El aspecto más atractivo de los protocolos basados en CHOP es que el tratamiento dura un periodo de tiempo concreto y al concluir con el tratamiento se monitoriza de cerca al paciente, pero este no recibe más quimioterapia (es decir, no hay etapa de mantenimiento). Por regla general, la probabilidad y gravedad de la toxicidad de los protocolos CHOP es superior a la de aquellos basados en COP (Nelson y Couto, 2010).

Semana	Fármaco	Dosis
1	L-asparginasa Vincristina Prednisolona	400 UI/kg o 10.000 UI/m <sup>2</sup> IM 0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV 2 mg/kg PO cada 24 horas por 7 días.
2	Ciclofosfamida Prednisolona	200 a 250 mg/m <sup>2</sup> IV 1.5 mg/kg PO cada 24 horas por 7 días.
3	Vincristina Prednisolona	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV 1 mg/kg PO cada 24 horas por 7 días.
4	Doxorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup> IV (en caninos < 15 kg, utilizar dosis de 1 mg/kg).

5	<b>Sin tratamiento</b>	
6	Vincristina	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
7	Ciclofosfamida	200 a 250 mg/m <sup>2</sup> IV
8	Vincristina	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
9	Doxorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup> IV (en caninos < 15 kg, utilizar dosis de 1 mg/kg).
10	<b>Sin tratamiento</b>	
11	Vincristina	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
12	<b>Sin tratamiento</b>	
13	Ciclofosfamida	200 a 250 mg/m <sup>2</sup> IV
14	<b>Sin tratamiento</b>	
15	Vincristina	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
16	<b>Sin tratamiento</b>	
17	Doxorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup> IV (en caninos < 15 kg, utilizar dosis de 1 mg/kg).
18	<b>Sin tratamiento</b>	
19	Vincristina	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
20	<b>Sin tratamiento</b>	
21	Ciclofosfamida	200 a 250 mg/m <sup>2</sup> IV
22	<b>Sin tratamiento</b>	
23	Vincristina	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
24	<b>Sin tratamiento</b>	
25	Doxorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup> IV (en caninos < 15 kg, utilizar dosis de 1 mg/kg).

Tabla 7: Protocolo de la universidad de Wisconsin (UW25)

Fuente: Álvarez Berger, 2011

El fármaco más eficaz y que se ha empleado con mayor frecuencia en protocolos de monoterapia para caninos con linfoma es la doxorrubicina; esta droga se administra a una dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> (en caninos < 15 kg, utilizar dosis de 1 mg/kg) por vía intravenosa, cada tres semanas durante cinco tratamientos. Se observa una respuesta en el 75% al 80% de los casos y la mediana de remisión y supervivencia descrita es de 5 y 7 meses, respectivamente. Las ventajas de este protocolo son que requiere menos tiempo, es más económico y se necesitan menos visitas al veterinario (Ettinger y Feldman, 2007).

Cuando factores económicos o de otro tipo por parte del cliente impiden el uso de una quimioterapia sistémica más agresiva, la monoterapia con prednisolona, a una dosis de 2 mg/kg administrada por vía oral diariamente, a menudo permite remisiones cortas de aproximadamente 1 a 2 meses. En estos casos, es importante informar al propietario que si decidiera en el futuro utilizar un protocolo más agresivo, los pacientes tratados anteriormente con prednisolona presentan más probabilidades de desarrollar resistencia farmacológica frente a la enfermedad y experimentan remisiones y supervivencias más cortas con el protocolo quimioterápico posterior (Ettinger y Feldman, 2007).

### 5.6.1.2 Protocolo de mantenimiento:

El protocolo recomendado para la fase de mantenimiento es el LMP, que consiste en clorambucilo, metotrexato y prednisolona. Las ventajas con este tratamiento son su costo reducido comparado con el de la fase de inducción, su facilidad de administración (todos los fármacos son administrados vía oral por los propietarios), su mínima toxicidad y el agregado de que no es necesario que el veterinario este constantemente monitorizando al animal.

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis</b>
Clorambucilo	20 mg/m <sup>2</sup> PO cada 15 días.
Metotrexato	2.5 mg/m <sup>2</sup> PO dos veces por semana
Prednisolona	20 mg/m <sup>2</sup> PO cada 48 horas.

Tabla 8: protocolo LMP en caninos

Fuente: Álvarez Berger, 2011

Los efectos tóxicos son mínimos; de los tres compuestos de este protocolo, el metotrexato es el único que se asocia a toxicidad moderada a grave, pudiendo producir en algunos casos signos gastrointestinales como anorexia, vómitos o diarrea; los dos primeros son más frecuentes y normalmente se producen después de más de dos semanas de tratamiento con este fármaco. En estos casos, el uso de un antiemético, como la metoclopramida, en los días que se administra el protocolo, alivia o evita estos síntomas digestivos. En los casos en los que aparezca diarrea, la administración de subsalicilato de bismuto puede ser útil, pero normalmente es necesario interrumpir la administración del fármaco.

Durante esta fase se evalúa al paciente cada 6-8 semanas, realizando una exploración física completa y un hemograma. Como en los protocolos de inducción, los dueños deben continuar controlando la actividad del animal, su apetito, comportamiento y tamaño de los ganglios linfáticos. Cuando los linfonodos comienzan a aumentar de tamaño (indicativo de recaída) se añade un cuarto fármaco al protocolo LMP (generalmente vincristina, a una dosis de 0.5- 0.75 mg/m<sup>2</sup> IV, cada 1- 2 semanas). Esto suele ser suficiente para reinducir remisión y mantenerla durante varias semanas o meses.

La mayoría de los animales mantienen la remisión durante unos 3-6 meses; cuando se produce una recaída se inicia la fase de reinducción.

5.6.1.3 Protocolos de remisión o rescate: prácticamente todos los perros o gatos con linfoma tratados con un protocolo de inducción seguido por una quimioterapia de mantenimiento recaen generalmente a los 3-6 meses de iniciar la fase de inducción, pero puede ocurrir a las pocas semanas de comenzar la fase de mantenimiento o años después de haber sido diagnosticado inicialmente. Cuando ocurre está indicado intentar la reinducción de la remisión. En la literatura se pueden encontrar múltiples protocolos de rescate, y frecuentemente el veterinario no tiene claro cuál elegir (Nelson y Couto, 2010).

Dentro de los protocolos más utilizados se encuentran:

- **Protocolo D-MAC:** consta de doxorrubicina, melfalán, arabinósido de citosina y actinomicina D. Este tratamiento consigue la remisión en más del 70% de perros con linfoma recurrente. Tiene la ventaja que presenta una toxicidad baja, comparado con otros protocolos que contienen doxorrubicina, y el paciente sólo debe ser llevado a la veterinaria una vez cada dos semanas. La duración media de la remisión utilizando esta quimioterapia es de 61 días.

Dos factores pronósticos negativos en cuanto a la respuesta a este protocolo son el empleo previo de doxorrubicina y la imposibilidad de inducir remisión con el protocolo de inducción. Dado que la administración crónica de melfalán puede provocar trombocitopenia crónica grave, debe sustituirse por clorambucilo después de 4 ciclos. Una vez que el paciente alcanza la remisión completa o parcial después de 4-6 ciclos, puede iniciarse de nuevo el tratamiento de mantenimiento (Nelson y Couto, 2010).

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis</b>
Actinomicina-D	0.75 mg/m <sup>2</sup> , en bolo EV, en el día 1
Arabinósido de citosina	200-300 mg/m <sup>2</sup> en goteo EV durante 4 horas, o SC en el día 1
Dexametasona	0.23 mg/kg, PO o SC, en los días 1 y 8
Melfalán	20 mg/m <sup>2</sup> PO, en el día 8
*El melfalán es sustituido por clorambucilo después de 4 a 6 ciclos	20 mg/m <sup>2</sup>

Tabla 9: Protocolo D-MAC para tratamiento de linfoma en caninos

Fuente: Nelson y Couto, 2010.

- **Protocolo CHOP:** si el tratamiento D-MAC no consigue buenos resultados, se recomienda el empleo del protocolo CHOP (Nelson y Couto, 2010). También es indicado cuando un protocolo COP ha sido utilizado y no se obtuvo una remisión completa o se presenta pérdida de la remisión durante un protocolo de mantenimiento LMP/vincristina. En muchos casos, el intensificar un protocolo COP a un CHOP puede ser suficiente para obtener una remisión completa (Álvarez Berger, 2011).

Se aplica este tratamiento de rescate y cuando se alcanza la remisión completa, se inicia la terapia de mantenimiento después del segundo o tercer ciclo de CHOP.

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis</b>
Ciclofosfamida	200-300 mg/m <sup>2</sup> , VO, en el día 10.
Doxorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup> (o 1 mg/kg para < 10 kg), EV, en el día 1.
Vincristina	0,75 mg/m <sup>2</sup> , EV, en los días 8 y 15.
Prednisolona	20-25 mg/m <sup>2</sup> , VO, cada 48 hs.

Tabla 10: Protocolo CHOP de rescate para caninos con linfoma, ciclos de 21 días.

Fuente: Nelson y Couto, 2010.

- Protocolo lomustina: este fármaco como protocolo de rescate, presenta una respuesta (remisión parcial y completa) en general del 30 % por un periodo aproximado de 3 meses. La eficacia puede ser mejorada con la administración de L-asparaginasa antes de iniciar un tratamiento. Generalmente, este protocolo es administrado en conjunto con prednisolona. Se debe considerar que la lomustina en algunos casos puede ser hepatotóxica.

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis</b>
Lomustina	60-70 mg/m <sup>2</sup> PO cada 21 días (en perros menores de 10 kg la dosis es 50 mg/m <sup>2</sup> o 1,5 a 2 mg/kg y en pacientes de 10 a 15 kg la dosis es 50 a 60 mg/m <sup>2</sup> ).
Prednisolona	40-50 mg/m <sup>2</sup> cada 24 horas por 7 días, luego 20-25 mg/m <sup>2</sup> cada 48 horas.

Tabla 11: protocolo de rescate con lomustina para caninos con linfoma.

Fuente: Álvarez Berger, 2011.

Los protocolos con lomustina generalmente son más efectivos si esta es alternada con algún otro fármaco como vincristina o vinblastina (alternando lomustina/vincristina o vinblastina cada 10 a 14 días (Álvarez Berger, 2011).

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis</b>
Lomustina	60-70 mg/m <sup>2</sup> PO, día 1, repetir cada 21 a 28 días (en caninos menores de 15 kg la dosis es 50 mg/m <sup>2</sup> ).
Prednisolona	40-50 mg/m <sup>2</sup> cada 24 horas por 7 días, luego 20-25 mg/m <sup>2</sup> cada 48 horas.
Vincristina	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> , EV, día 10 a 14.

Tabla 12: protocolo lomustina/vincristina de rescate

Fuente: Álvarez Berger, 2011.

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis</b>
Lomustina	60-70 mg/m <sup>2</sup> PO día 1, repetir cada 21 a 28 días (en perros menores de 10 kg la dosis es 50 mg/m <sup>2</sup> o 1,5 a 2 mg/kg y en pacientes de 10 a 15 kg la dosis es 50 a 60 mg/m <sup>2</sup> ).
Prednisolona	40-50 mg/m <sup>2</sup> cada 24 horas por 7 días, luego 20-25 mg/m <sup>2</sup> cada 48 horas.
Vinblastina	2 mg/m <sup>2</sup> , EV, día 14.

Tabla 13: protocolo lomustina/vinblastina de rescate.

Fuente: Álvarez Berger, 2011.

- Protocolo MOPP: consta de mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisolona. Esta terapia es más efectiva en linfomas de células T, e incluso se ha descrito como un protocolo efectivo de primera elección en dichos tumores, alcanzando tiempos de remisión similares a protocolos de tipo CHOP (Álvarez Berger, 2011).

Fármaco	Dosis
Mecloretamina	3 mg/m <sup>2</sup> , EV, día 1
Vincristina	0.6 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> , EV, día 1 y día 7
Procarbazona	50 mg/m <sup>2</sup> , PO, cada 24 horas día 1 a 14
Prednisolona	20 a 30 mg/m <sup>2</sup> cada 24 horas por 14 días

Tabla 14: protocolo de rescate MOPP (el ciclo se repite en el día 28)

Fuente: Álvarez Berger, 2011.

- Protocolo con doxorubicina: es un protocolo que presenta la ventaja de ser administrado cada 3 semanas, pero a su vez posee la desventaja de que este fármaco es cardiotóxico. Presenta una dosis máxima acumulativa de 180 a 240 mg/m<sup>2</sup>, por lo tanto, no se recomienda ser administrado por más de 6 a 8 dosis y se encuentra contraindicado en caninos que presentan cardiomiopatía dilatada. En un estudio en el que 12 perros fueron tratados con doxorubicina como único agente, una remisión completa fue alcanzada en 33 % de los casos con una media de duración de 152 días (Álvarez Berger, 2011).

## **5.7 Conclusión:**

El linfoma canino es una neoplasia de presentación frecuente en caninos, considerándose uno de los tumores más comunes en la clínica diaria. Normalmente hay un aumento de tamaño de todos los nódulos linfáticos. Su diámetro en muchos casos 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 linfonodos reactivos. Generalmente los nódulos linfáticos submandibulares son los primeros en activarse y se manifiestan con edema submandibular progresivo. A pesar de ser una neoplasia de presentación más frecuente en pacientes de edad media y avanzada, no se debe descartar la presencia de esta patología en caninos de edad temprana.

La prueba más utilizada para su diagnóstico es la citología por medio de punción de los linfonodos. Se debe tener en cuenta que los nódulos linfáticos submandibulares no son los indicados para tomar la muestra, ya que su actividad puede generarse por múltiples factores.

Al ser comunicado el diagnóstico de linfoma y sugerir un tratamiento quimioterapéutico, los propietarios pueden que desistan y busquen alternativas más económicas o incluso tomen la decisión de eutanasiar al animal. El reto del tratamiento radica fundamentalmente en la disposición y facilidad que tenga el cliente en cuanto a los costos; sin embargo se debe intentar lograr 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.

## **Bibliografía:**

Álvarez Berger, (2011). Linfoma en perros. Pp. 1- 14. Web Oncología vet. Obtenido de:

<http://oncologiavet.blogspot.com/2011/08/linfoma-en-perros.html>

Sabogal Ballesteros, G. C. (2019). Monografía para optar el título de Médico Veterinario. Revisión bibliográfica de linfoma canino. Pp. 10-38. Obtenido de: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/1444/1/MONOGRAF%C3%8DA%20DE%20GRADO%20CON%20CORRECCIONES%20final%20final%20.pdf>

Cartagena Albertus, (2011). Oncología veterinaria. Pp. 83-98.

Couto, G. Nelson, R. (2010). Medicina interna de pequeños animales. Pp.1174-1186. Editorial SERVET.

Couto, G. Moreno, N. (2013). Oncología canina y felina. Pp. 79- 93. Editorial SERVET

Ettinger, S. Feldman, E. (2007). Tratado de Medicina interna veterinaria, enfermedades del perro y el gato. Pp. 732-741. Editorial ELSEVIER.

Fogel, F. Manzuc, P. (2009). Dermatología canina para la práctica clínica diaria. Pp. 495-496. Editorial Inter- médica. Buenos Aires- Argentina.

Usuga García (2019). Linfoma canino. Revisión literaria y reporte de caso clínico. Pp. 5-10.



# Anexos

Foto N° 1: análisis de sangre y orina.

**HEMOGRAMA**

Parámetro	Hallado	Valor ref. canino	Valor ref. felino
Hematocrito %	18	40-56	26-40
Eritrocitos/mm <sup>3</sup>	2.100.000	5-7.5 millones	5.3-8.5 millones
Hemoglobina g/dl	-	10-16	8-15
Leucocitos/mm <sup>3</sup>	9.800	6-14 mil	5-19 mil
Neutrófilos % - mm <sup>3</sup>	49/4.802	60-77% / 3.600-11000	35-75%/ 1.750-14.250
Neutrófilos encayados	-	0-3% / 0-300	0-3%/ 0-570
Linfocitos	49/4.802	15-35% / 900-4.900	20-55%/1.000-10.450
Monocitos	2/196	2-10% / 120-1000	1-4%/50-760
Eosinófilos	-	2-7% / 120-1000	1-12%/50-2.280
Basófilos	-	0-1% / 0-140	0-1%/0-190

Observaciones: SERIE ROJA: Anemia regenerativa.-

SERIE BLANCA: Linfocitosis, presencia de células con características de atipia y de estirpe linfoide. Sugiere metástasis.-

MARCELO A. ALVAREZ  
VETERINARIO DIPLOMADO  
M.P. 141

Firma y aclaración

HOSPITAL ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA-Sede AVVM-UNRN

Malinche 1086 (Ruta 22 Km 998). Choele Choele. Río Negro. Argentina

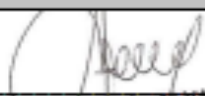
Tel.: (+54 9 2946) 442097

**BIOQUÍMICA**

Parámetro	Hallado	Valor ref. canino	Valor ref. felino
UREA g/L	0.82	0.15-0.40	0.10-0.60
FAS UI/L	152	Hasta 320	Hasta 200
GOT UI/L	46	Hasta 75	Hasta 45
GPT UI/L	6	Hasta 70	Hasta 45
CREATININA mg/dl	2.10	0.50-1.50	0.50-1.70
GLUCEMIA g/L	1.65	0.60-1.20	0.75-1.40
PROTEÍNAS TOTALES g/dl	4.87	5.4-7.1	5.4-7.8
ALBUMINA g/dl	2.52	2.6-3.3	2.1-3.3
CALCIO mg/dl	7.67	8-12	8-12

**OBSERVACION: .-****ANÁLISIS DE ORINA**

Parámetro	Hallado	Valor ref. canino	Valor ref. felino
Densidad	1.024	1.020-1.045	1.035 - 1.060
pH	6	6-7	5-7
Proteínas	+	-	-
Pigmentos biliares	+	+ a +++ (ver densidad)	-
Glucosa	-	-	-
Eritrocitos	+	-	+/-
Leucocitos	+	-	+/-
Cuerpos cetónicos	-	-	-
<b>Sedimento: .-</b>			



MARCELO A. ALVAREZ  
VETERINARIO DIPLOMADO  
Firma y aclaración

**HOSPITAL ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA-**

Malinche 1086 (Ruta 22 Km 998). Choele Choel. Río Negro. Argentina

Tel - FAX 0 9865 447907