

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo
LINFOMA NO HODGKIN

Autor

EDISSON ALEXANDER MENDOZA CEME

Curso & Paralelo

CUARTO "B"

Asignatura

FISIOPATOLOGIA

Fecha

29 DE JUNIO DEL 2017

Manta- Manabí - Ecuador



Edisson Alexander Mendoza Ceme

ABSTRACTO

El linfoma es una patología que se presenta cuando un linfocito sufre un cambio maligno y se multiplica; con el tiempo estas células malignas desplazan a las células sanas y crean tumores. Estos tumores causan un agrandamiento de los ganglios linfáticos o en su defecto crecen en otros lugares que forman parte del sistema inmunitario como ejemplo: la piel y otros órganos.

Existen dos tipos principales de linfoma: el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin "NHL". En la actualidad se han identificado más de 60 subtipos de NHL. La Organización Mundial de la Salud (OMS) les asignó "designaciones de diagnóstico" en su publicación "Clasificación de tumores: tumores de las enfermedades hematopoyéticas y linfoides" (Freedman AS 2000).

ABSTRACT

Lymphoma is a pathology that occurs when a lymphocyte undergoes a malignant change and multiplies; Over time these malignant cells displace healthy cells and create tumors. These tumors cause an enlargement of the lymph nodes or, in their absence, grow in other places that are part of the immune system as an example: the skin and other organs.

There are two main types of lymphoma: Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma "NHL". At present more than 60 NHL subtypes have been identified. The World Health Organization (WHO) assigned them "diagnostic designations" in their publication "Classification of tumors: tumors of hematopoietic and lymphoid diseases" (Freedman AS 2000).

INTRODUCCION.

Linfoma es el término que se refiere a un grupo de tipos de cáncer producidos en la sangre que comienzan en el sistema linfático, y es alrededor del 54% de los casos de cáncer de la sangre que se presentan cada año, son tipos de linfoma. El linfoma no Hodgkin "NHL" es el término que se usa para denominar un grupo diverso de tipos de cáncer de la sangre que comparten una sola característica: surgen a partir de una lesión en el ADN de un linfocito progenitor. El daño al ADN es adquirido (ocurre después del nacimiento) más que heredado; ese ADN alterado en un solo linfocito produce una transformación maligna; y esta transformación da como resultado la proliferación descontrolada y exagerada del linfocito. Estos linfocitos y las células formadas tienen una probabilidad mayor de lo normal de sobrevivir, y con ello según el autor Armitage y de Harris, esto se debe a la acumulación de dichas células que tiene como resultado masas tumorales, que se ubican tanto en los ganglios linfáticos como en otros tejidos del cuerpo humano (Armitage JO 2001).

El NHL¹ suele aparecer en los ganglios linfáticos como en el tejido linfático que se encuentra en órganos tales como el estómago, los intestinos o en la piel. En algunos casos el NHL afecta la médula (el tejido esponjoso en la cavidad central hueca de los huesos donde se forman las células sanguíneas) y la sangre; donde las células de linfoma pueden desarrollarse en uno o más lugares del cuerpo del paciente. El presente ensayo enfatiza el estudio del linfoma no Hodgkin, partiendo del hecho, que la oncología² es la responsable de clasificar los subtipos de NHL según la tasa de progresión de la enfermedad; es decir, estipula: si son agresivos (de progresión rápida) o indolentes (de progresión lenta). Estos parámetros determinarán el tratamiento adecuado, según las apreciaciones del autor Harris, siendo estos importantes a la hora de obtener un diagnóstico correcto (Harris NI 1999).

¹ NHL son las siglas en inglés del linfoma no Hodgkin.

² Oncología es la ciencia que es parte de la patología que estudia los tumores y su tratamiento.

MARCO TEORICO

Los linfomas no Hodgkin "NHL" abarcan diversas neoplasias de origen linfoide que se desarrollan como consecuencia de la expansión clonal de una u otra línea (o sublínea) linfoide como resultado de mecanismos patogénicos diferentes (linfocitos B o T y más raramente en las células NK). Constituyendo así un grupo heterogéneo de enfermedades definidas por aspectos morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos. Rodak y Bernadette plantean que estos tienen rasgos diferenciales epidemiológicos, etiológicos, clínicos, biológicos y respuesta predecible a los tratamientos de la actualidad (Rodak, Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas 2005).

Los NHL constituyen la 5ta causa de cáncer en incidencia y mortalidad en el hombre y la 4ta en mujeres. La enfermedad es frecuente en personas mayores de 30 años, con una edad media al diagnóstico de 65 años y de mayor frecuencia en el sexo masculino, con una etiología aún desconocida. Sin embargo, existe un incremento del riesgo en pacientes con desórdenes de la inmunidad, como en la Ataxia-telangiectasia³, Síndrome de Wiskott-Aldrich⁴ y los pacientes con trasplantes de órganos. A su vez, la infección por el virus de Epstein Barr se asocia al 97 % de los pacientes con Linfoma de Burkitt endémico y al 20-30% de los casos esporádico; mientras que el virus de HTLV-1, es la causa de la leucemia/linfoma T del Adulto, endémica en el Caribe, Sudamérica, América Central y África Tropical. Por otra parte, los pacientes con SIDA tienen una mayor incidencia de presentar estos linfomas según estudios dictaminados por Jaffe (ES 2006) .

La historia natural es ampliamente variable, dependiendo del grado de malignidad del tumor. Los NHL de bajo grado tienen un crecimiento generalmente lento, con una supervivencia media de 6 a 10 años y donde el tratamiento, aunque ofrece un beneficio sintomático, tiene, en general poco impacto en la supervivencia. Los NHL de alto grado tienen un comportamiento más agresivo, pero la remisión completa al

³ Ataxia-telangiectasia es una enfermedad que afecta al cerebro y otras partes del cuerpo. Refiriéndose a movimientos descoordinados, como caminar. Las telangiectasias son los agrandamientos de los vasos sanguíneos (capilares) justo por debajo de la superficie de la piel, apareciendo como pequeñas venas rojas similares a una araña.

⁴ El síndrome de Wiskott-Aldrich es una enfermedad que se caracteriza por presentar infecciones recurrentes, eczema, y disminución del número de plaquetas en sangre (trombocitopenia) que provocan mayor tendencia al sangrado.

tratamiento es frecuente, con una tasa de curaciones de alrededor del 50%. Por ello, según indicaciones de Ruiz y Arguelles, dada la dificultad diagnóstica que presentan algunos NHL, es conveniente que el estudio histológico sea realizado por patólogos expertos (Ruiz-Arguelles 2009) .

Fisiopatología

Los linfomas malignos son un grupo de cánceres derivados del sistema inmunitario, que se producen por reproducción neoplásica de linfocitos T o B; pudiendo surgir de cualquier parte del cuerpo humano, y no solamente dentro de los ganglios linfáticos. Los linfomas no Hodgkin poseen características biológicas específicas, mismos que se presentan por múltiples factores tales: estados de inmunodeficiencia congénita o adquiridos como es en el caso del SIDA o inmunosupresión yatrogenica empleada en los trasplante de órganos, el herpesvirus humano-8 que afecta a los linfocitos B, el Helicobacter pylori asociado al MALT⁵, entre otros (McPHEE 2010).

Casi todos los linfomas no Hodgkin se originan de las células B, y se expresan sobre su superficie CD20, que es un marcador de las células B. Asi como, que muestran anomalías cariotípicas; cuyas translocaciones más prevalentes comprenden t(8;18),t(14;18) y t(11;14). Cada translocación incluye el locus del gen que codifica para cadena pesada de inmunoglobulina en el cromosoma 14q32 con un oncogén⁶. La proximidad con determinados oncogenes al gen que codifica para las inmunoglobulinas ocasiona disregulación y aumento de la expresión del producto del oncogén (McPHEE 2010).

Clasificación de los Linfomas no Hodgkin.

La clasificación de tumores: enfermedades hematopoyéticas y linfoides se rige acorde a las estipulaciones de la OMS⁷, que categoriza los subtipos según la apariencia de las células de linfoma, la presencia de proteínas sobre la superficie de las células y las características genéticas; siendo el linfoma folicular y el linfoma difuso de células B grandes son los dos tipos más comunes, y juntos representan alrededor del 53% de los casos .La clasificación completa de la OMS incluye también varios tipos de

⁵ MALT tejido linfoide asociado a mucosa gástrica.

⁶ Oncogén es un gen que por su gran capacidad de mutación o transformación induce a la formación de cáncer en una célula.

⁷ OMS Organización Mundial de la salud.

leucemia linfocítica o linfoblástica, por lo cual, las formas linfocíticas o linfoblásticas de leucemia están estrechamente relacionadas con los linfomas; que son un tipo de cáncer que se origina en el tejido linfático de la médula que se denomina “leucemia linfocítica” o “leucemia linfoblástica”. Los dos ejemplos más importantes de este tipo de cáncer de la sangre expuestos en la obra escrita por Miale J. son las formas agudas y crónicas de la leucemia linfocítica o linfoblástica; siendo estas un tipo de cáncer que comienza en un ganglio linfático o en otra estructura linfática de la piel, en el tubo digestivo o incluso en cualquier otra zona anatómica del cuerpo (J. Miale 2005).

Linfoma no Hodgkin (Subtipos de NHL y su frecuencia).

Linfoma de células B.

- Linfoma difuso de células B grandes (31%)
- Linfoma folicular (22%)
- Linfoma de tejido linfoide asociado con las mucosas “MALT” (7.5%)
- Linfoma linfocítico de células pequeñas, leucemia linfocítica crónica “CLL” (7%)
- Linfoma de células del manto (6%)
- Linfoma mediastino de células B grandes (2.4%)
- Linfoma linfoplasmacítico y macroglobulinemia de Waldenström (menos del 2%)
- Linfoma ganglionar de células B de la zona marginal (menos del 2%)
- Linfoma esplénico de la zona marginal (menos del 1%)
- Linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal (menos del 1%)
- Linfoma intravascular de células B grandes (menos del 1%)
- Linfoma de efusión primaria (menos del 1%)
- Linfoma de Burkitt y leucemia de Burkitt (2.5%)
- Granulomatosis linfomatoide (menos del 1%)

(SEER 2013).

Linfoma de células T y Linfoma de células citolíticas naturales.

- Linfoma periférico de células T, no especificado en otra categoría

- Linfoma cutáneo de células T (síndrome de Sézary⁸ y micosis fungoide)
- Linfoma anaplásico de células grandes
- Linfoma angioinmunoblástico de células T
- Linfoma de células citolíticas naturales.

(Kaushansky K 2010).

Incidencia.

Se anticipó que en 2013 se diagnosticarían alrededor de 69,740 casos nuevos de linfoma no Hodgkin en los Estados Unidos; la mayoría de estos casos (alrededor del 85%) comprenden uno de los 14 tipos distintos de NHL en los que están afectados los linfocitos denominados “células B”; siendo los dos subtipos más comunes de NHL, el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular, que son ejemplos de linfomas de células B. El otro 15% aproximado de los casos de NHL están afectados los linfocitos denominados “células T” o “células citolíticas naturales”; entre los linfomas de células T se incluyen el linfoma periférico de células T y el linfoma cutáneo de células T. El linfoma puede presentarse prácticamente a cualquier edad, pero es poco frecuente en los niños, aumentando la incidencia del NHL con la edad. Puesto que según datos de la sociedad argentina de Hematología, las personas de 20 a 24 años de edad presentan 2.5 casos por cada 100,000 personas, de 60 a 64 años de edad, la tasa se multiplica casi por 20, con 44.6 casos por cada 100,000 personas, y después de los 75 años de edad se multiplica por más de 40, con más de 100 casos por cada 100,000 personas (Hematología. 2016).

Causas y factores de riesgo.

La incidencia del NHL ajustada por edad aumentó en más de un 89.5% entre 1975 y 2010, lo cual es un aumento anual promedio de cerca del 2.6%. Las causas de este aumento no son ciertas, y probablemente existan múltiples causas; desde mediados de la década de 1980, la incidencia de NHL en personas infectadas con SIDA ha contribuido moderadamente al aumento general de la incidencia. No obstante, el aumento en la población general comenzó antes de la propagación del VIH. Además, si bien el NHL tiene una prevalencia entre 50 y 100 veces mayor en personas con

⁸ El síndrome de Sézary o enfermedad de Sézary es un tipo de linfoma no Hodgkin que afecta principalmente a la piel. Es debido a que los linfocitos T se malignizan y la atacan.

VIH/SIDA que en personas no infectadas, las terapias más recientes expuestas en los trabajos de Kelly y William para la infección por VIH han disminuido la incidencia del linfoma relacionado con el sida (Kelley 1995) .

Hay una mayor incidencia de NHL en comunidades agrícolas. Estudios sugieren que ciertos ingredientes específicos de los herbicidas y pesticidas, como los organoclorados, los organofosforados y los fenoxiácidos⁹, están vinculados con el linfoma, aunque la cantidad de casos de linfoma causados por tales exposiciones aún no se ha podido determinar. En la actualidad, por datos propiciados por Escobar y Martínez la infección por parte de un virus o una bacteria pueden tener como resultado una intensa proliferación de células linfoides, lo que aumenta la probabilidad de un evento cancerígeno en una célula, y con ello la presencia del linfoma (Santiago Tamames Escobar 2005).

Signos y síntomas.

El agrandamiento de un ganglio linfático en el cuello, la axila o la ingle (o, con menos frecuencia, un ganglio inflamado cerca de las orejas, el codo o en la garganta cerca de las amígdalas) a veces es un indicador de linfoma. En el cuerpo hay aproximadamente 600 ganglios linfáticos; tomando en cuenta que los ganglios linfáticos agrandados pueden ser consecuencia de una inflamación y no son necesariamente un signo de cáncer. Sin embargo, según datos suministrados por estudios de Lebras y Coiffier; si se detectan ganglios linfáticos agrandados durante un examen médico o durante una prueba de imagenología (radiografía de tórax), y no existe una explicación obvia como una infección cercana, el linfoma podría ser la causa (Michallet As 2012).

Ocasionalmente, la enfermedad pudiera iniciarse en los huesos, en un pulmón o en ambos, en el tubo digestivo o incluso en la piel. Presentando dolor en los huesos, tos, dolor en el pecho, dolor abdominal, sarpullidos o bultos en la piel. Puede que incluso, según datos de Valoría y de Villamarin, los pacientes también presenten fiebre, sudor excesivo (especialmente notorio por las noches), falta de apetito o pérdida de peso, esplenomegalia (Villamartin, Cirugia Pediatrica 2000).

⁹ Fenoxiácidos es cualquier derivado de un ácido graso, especialmente aquellos utilizados como herbicidas.

Pruebas diagnósticas.

Se requiere un hematopatólogo¹⁰ para analizar las muestras de biopsia. Se necesita una biopsia que es una muestra de tejido de ganglio linfático o de otro lugar en que haya un tumor para confirmar el diagnóstico y el subtipo de NHL. Por lo general, el ganglio linfático o parte de éste se extirpa mediante cirugía, para que el hematopatólogo tenga suficiente tejido para dar un diagnóstico concluyente. A menudo el tejido del ganglio linfático se puede extirpar en un procedimiento con anestesia local. Sin embargo, existen ocasiones en que es necesario realizar una cirugía de tórax o de abdomen a fin de obtener la muestra necesaria para el diagnóstico; y con ello la cirugía requerirá de anestesia general. Según la sociedad de hematología argentina, actualmente se enfatiza en enfoques menos invasivos, al usar un tubo llamado “laparoscopia¹¹”, el cual permite extraer muestras de tejido sin hacer grandes incisiones (Hematología 2015) .

Cuando se detecta un linfoma no Hodgkin exclusivamente fuera de los ganglios linfáticos, esto se llama “linfoma primario extraganglionar” y la muestra para la biopsia se saca del tejido afectado; por ejemplo, del pulmón o de un hueso. Según las indicaciones de Chris y de Hatton, la muestra se examina al microscopio y se identifican las células con las alteraciones de ganglios linfáticos que son características de los subtipos específicos de NHL; y dichos patrones distintivos de estas células permitirán al hematopatólogo a categorizar el subtipo (Chris S.R. Hatton 2000).

Examen de las muestras de ganglio linfático para biopsia.

Se pueden usar varios métodos, entre los que se incluye:

- Inmunofenotipificación.
- Análisis citogenético.

¹⁰ Hematopatólogo es un médico especializado en interpretar y diagnosticar los cambios físicos causados por enfermedades en la sangre y en la médula.

¹¹ Laparoscópio es un instrumento quirúrgico consistente en un tubo fino y flexible dotado de elementos ópticos que se emplea para observar el interior del abdomen.

- Perfiles de expresión génica y análisis de micromatriz¹².

(J. B. Miale 2000)

Examen físico y pruebas de imagenología.

El examen físico y las pruebas de imagenología le permiten al médico evaluar:

- La ubicación y distribución del agrandamiento de ganglios linfáticos
- Si hay otros órganos afectados además de los ganglios linfáticos
- Si existen masas de tumor muy grandes en una u otra zona.

Las pruebas de imagenología incluyen

- Radiografías
- Tomografías computarizadas “CT scans”¹³ del cuello, tórax, abdomen y pelvis
- Imágenes por resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) en casos selectos
- Tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET, por sus siglas en inglés)

(Miller 2008) .

Pruebas de sangre y médula ósea.

A los pacientes también se les hace un hemograma completo, que puede mostrar indicios de

- Anemia.
- Neutropenia.
- Trombocitopenia.

Las pruebas de sangre se usan para:

- Determinar si hay células de linfoma en la sangre y si las inmunoglobulinas producidas por los linfocitos son deficientes o anormales
- Examinar los indicadores de la severidad de la enfermedad, tales como los niveles de proteínas en la sangre y de ácido úrico, y la velocidad de sedimentación eritrocítica “ESR”.

¹² Micromatriz es un análisis de micromatrices de ADN; que es una técnica que usan los investigadores para determinar si los genes están activados o desactivados.

¹³ CT scans son las siglas de tomografía computarizada.

- Evaluar la función renal y hepática y la situación del paciente respecto a los tipos A, B y C de hepatitis

Según datos de estudios expuestos por Rodak y Bernadette, a la mayoría de los pacientes que reciben un diagnóstico de NHL se les hará una biopsia de médula ósea para confirmar que la enfermedad no se ha extendido a dicha zona y para evaluar el uso de terapias específicas, incluida la radio inmunoterapia. A su vez, puede que no sea necesario hacer una biopsia de médula en el caso de pacientes con enfermedad en las etapas iniciales (Rodak, Hematología: Fundamentos y aplicaciones clinicas 2005).

Etapas y categorías del linfoma no Hodgkin.

El NHL se puede describir como:

- **Etapa I:** afectación de un grupo de ganglios linfáticos
- **Etapa II:** afectación de dos o más grupos de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma (un músculo delgado debajo de los pulmones)
- **Etapa III:** afectación de grupos de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma.
- **Etapa IV:** afectación de uno o más órganos aparte de los ganglios linfáticos y posible afectación de los ganglios linfáticos

(Network 2013).

Tratamiento.

La terapia inicial y la intensidad del tratamiento indicadas para el paciente se basan en el subtipo y en la etapa de la enfermedad. En general, la meta del tratamiento es destruir tantas células de linfoma como sea posible e inducir una “remisión completa”; es decir, eliminar todo indicio de la enfermedad. Al presentarse pacientes que entran en remisión y en ocasiones llegan a curarse de la enfermedad. Cabe acotar que enunciados de Rodak determinan que existen tratamientos que pueden controlar el NHL durante muchos años, aunque las pruebas de imagenología u otros exámenes muestren algunos remanentes de la enfermedad; situación que se denomina “remisión parcial” (Rodak, Hematología: Fundamentos y Aplicaciones Clinicas 2000).

En la actualidad la quimioterapia y la radioterapia son las dos formas principales de tratamiento para el NHL. Si bien, la radioterapia no suele ser la única terapia curativa,

ni la principal, es un tratamiento adicional pero importante en ciertos casos. Según datos de estudios planteados por Pérez y Almaguer, el tratamiento de ciertos subtipos de NHL, son el de trasplante de células madre, cuya estrategia es de observar y esperar una respuesta favorable a los mismos, así también como otras formas de tratamiento que están siendo estudiadas y presentadas en ensayos clínicos de formas específicas de NHL (Jose Carlos Javier Perez 2012).

Terapéutica.

La terapia puede inducir fatiga extrema, fiebre, tos, insuficiencia de la función pulmonar, insuficiencia de la función cardíaca y alergias que varían de leves a intensas. Puede que los pacientes también tengan sarpullidos, caída del cabello, debilidad, trastornos de la función nerviosa desde problemas leves como sensación de hormigueo hasta deterioros más serios (poco frecuentes) y otros efectos. Estos y otros posibles efectos dependen de los fármacos y las dosis utilizadas y de la susceptibilidad del paciente individual. La universidad de California expuso datos que recomiendan que los pacientes con NHL reciban ciertas vacunas una vez terminado el tratamiento, como la vacuna contra la neumonía neumocócica¹⁴ y la vacuna contra la influenza. A su vez, hay dos tipos de vacunas antineumocócicas para los adultos: una vacuna antineumocócica de polisacáridos (PPSV23) y una vacuna antineumocócica conjugada (PCV13). Sin embargo, no se deberían administrar vacunas que contengan organismos vivos o con altas cargas virales, como la vacuna contra el herpes zóster o culebrilla (California 2009).

Los efectos a largo plazo de la terapia para el cáncer son problemas médicos que duran meses o años una vez terminado el tratamiento. Según el tratado de trasplante de órganos del 2016, el cansancio relacionado con el tratamiento y los problemas de fertilidad son ejemplos de los posibles efectos a largo plazo. Así como, efectos tardíos que no se presentan o no se vuelven evidentes hasta años después de terminado el tratamiento, como es el caso de las enfermedades cardíacas y otros tipos de cáncer secundario (Guillen 2006).

¹⁴ Neumonía neumocócica es causada por *streptococcus pneumoniae* es la causa identificable más frecuente de neumonía bacteriana y causa dos terceras partes de las neumonías bacteriémicas extrahospitalarias.

CONCLUSIONES

El linfoma no hodgkin es un tipo de cáncer que en la actualidad sus causas son muy variadas y en realidad no se sabe a ciencia cierta su origen. Los estudios actuales señalan que estos se presentan con mayor auge en personas con sistemas inmunitarios debilitados como es el caso de los pacientes con VIH o que consumen inmunosupresores en el caso de aquellas personas que se han sometido a un trasplante de órganos. El linfoma no hodgkin afecta con mayor frecuencia a los adultos, aunque también puede estar presente en niños en raras ocasiones. Los hombres lo presentan con mayor frecuencia que las mujeres.

Existen muchos tipos de linfomas no hodgkin, los cuales se enfatizan en su clasificación de acuerdo a la rapidez con que se propaga este cáncer en el ser humano. Pudiendo ser de crecimiento lento, intermedio hasta alto.

Cabe acotar, que según Mcphee el linfoma no hodgkin se distingue por la presencia de células gigantes de Reed-Sternberg de la línea de las células B; y por ende se considera una célula maligna en esta neoplasia. Partiendo del hecho, que dichas células constituyen solo un 1 y hasta 10% del número total de células en especímenes anatomopatológicos de esta terrible enfermedad, mostrando un vínculo con infiltrado de células inflamatorias neoplásicas (Gary D. Hammer 2010).

A su vez, en la actualidad no se sabe con exactitud las causas específicas del linfoma no hodgkin; por lo cual, se desconoce las posibles formas de evitar esta enfermedad. Siempre y cuando no sea por causas genéticas; puesto que se han presentado algunos casos aislados, solo se recomienda tratar de conservar un sistema inmunitario sano, partiendo del hecho de recibir las vacunas requeridas y de las cuales se disponen en la actualidad. Así como, evitar factores que puedan dañar el sistema inmune como lo son: exposición a rayos x sin protección, radiación, hasta formas de vida más saludable, al alimentarse de comida sana sin preservantes, transgénicos y otros aditamentos sintéticos, evitar el sedentarismo, entre otros, y con ello gozar de un sistema inmune y homeostasis adecuada. Sin embargo, son meras hipótesis puesto que a la fecha actual, no existen estudios que indiquen que estos factores disminuyan la presencia en determinado momento del linfoma no hodgkin, pero tampoco, indican lo contrario.

BIBLIOGRAFÍA

- Armitage JO, Lee Harris. *Linfoma de hodgkin en cancer: Principios y practica de la oncologia 6ta edicion*. Washington: LippincottWilliams&Wilkins, 2001.
- California, Universidad de. *Sangre: Revista de biologia y patologia sanguinea y hemoterapia*. California: Mardex, 2009.
- Chris S.R. Hatton, Nevin C. Hughes-Jones, Deborah Hay. *Hematologia: Diagnostico y Tratamiento*. Nueva York: Nueva York, 2000.
- ES, Jaffe. «Trastornos linfoproliferativos asociados con ataxia telangiectasia.» *Elenitoba-Johnson KS*, 2006: 77-89.
- Freedman AS, Nadler LM 5ta edicion. *Los linfomas no Hodgkin en Holanda y el cancer Frej*. Washington: PCDecker, 2000.
- Gary D. Hammer, Stephen J. Mcphee. *Fisiopatologia de la enfermedad, una introduccion a la medicina clinica, 6ta edicion*. Mc Graw Hill Lange, 2010.
- Guillen, Rafael Montero Benzo. Rosario Vicente. *Tratado de Trasplantes de organos, volumen 2*. Madrid: Publicaciones medicas ARAN, 2006.
- Harris NI, Jaffe Es, Armitage Jo. *Cancer: Principios de las actualizaciones de oncologia...Clasificacion del linfoma: de R.E.A.L. a quien y mas alla*. Washington: JO et al, 1999.
- Hematologia, Sociedad Argentina de. *Guia de Diagnostico y Tratamiento 2015*. Buenos Aires: Sociedad argentina de Hematologia, 2015.
- Hematologia., Sociedad argentina de. *Hematologia volumen 20*. Buenos Aires: Numero extraordinario, 2016.
- Jose Carlos Javier Perez, David Gomez Almaguer. *Hematologia: la sangre y sus enfermedades*. Kentucky: Broadway, 2012.
- Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler et al. *William's Hematologia 8va edicion*. Madrid: Nueva York, 2010.
- Kelley, William N. *Medicina Interna Volumen 1*. Madrid: editorial medica panamericana, 1995.
- McPHEE, Stephen J. *Fisiopatologia de la enfermedad, introduccion a la medicina clinica, 6ta edicion*. Washington: Mc Graw Hill LANGE, 2010.
- Miale, J.B. *Hematologia: medicina de laboratorio*. Madrid: reverté sa., 2005.
- Miale, Jhon B. *hematologia . medicina de laboratorio*. Madrid: Reverte S.A., 2000.

- Michallet As, Lebras L., Coiffier B. «Terapia de mantenimiento en el linfoma difuso de células B grandes.» *Opinion actual en Oncologia*, 2012: 461-465.
- Miller, David. «Imagenología en el Linfoma de Hopgkin.» *Medicina: Semiología, clínica y tratamiento*, 2008: 144-288.
- Network, National Comprehensive Cancer. *Directrices de practica en oncologia volumen 1. Linfoma no Hodgkin*. 22 de Noviembre de 2013. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf (último acceso: 25 de junio de 2013).
- Rodak, Bernadette F. *Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas*. Madrid: editorial medica panamericana, 2005.
- . *Hematología: Fundamentos y aplicaciones clínicas*. Madrid: Panamericana, 2005.
- . *Hematología: Fundamentos y Aplicaciones Clínicas*. Madrid: editorial medica panamericana, 2000.
- Ruiz-Arguelles, G. J. *Fundamentos de hematología 4ta edicion*. Madrid: editorial medica panamericana, 2009.
- Santiago Tamames Escobar, C. Martinez Ramos. *Cirugía: fisiopatología general, aspectos basicos, manejo del paciente* . Madrid: editorial medica panamericana, 2005.
- SEER. *Programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales*. informativo, Houston: Instituto nacional de Cancer, 2013.
- Villamartin, Jose Maria Valoria. *Cirugía Pediátrica*. Madrid: Diaz de Santos S.A., 2000.
- . *Cirugía Pediátrica*. Madrid: Diaz de Santos SA, 2000.
- . *Cirugía Pediátrica*. Madrid: Diaz de Santos SA., 2000.