

Fludarabina en el tratamiento del linfoma no Hodgkin folicular

Fludarabine in the treatment of follicular non-Hodgkin lymphoma

Yaimé Moreno-Laguarda ^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-4951-8161>

Leonardo Laguna-Salvia ² <https://orcid.org/0000-0001-8020-4596>

José Ignacio Larquin-Comet ¹ <https://orcid.org/0000-0003-4591-9240>

Cira Cecilia León-Ramentol ³ <https://orcid.org/0000-0002-2858-8884>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Departamento de Transfusiones. Camagüey, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Hospital Universitario Lucia Iñiguez Landín. Servicio de Hematología. Holguín, Cuba.

³ Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Centro de Inmunología y Productos Biológicos (CENIPBI). Camagüey, Cuba.

*Autor por correspondencia (email): cirac.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Fundamento: el linfoma no Hodgkin folicular ocupa el segundo lugar entre los linfomas no Hodgkin de estirpe B, se caracterizan por un patrón de remisiones y recaídas continuas. La fludarabina constituye una opción de tratamiento del mismo al lograr una rápida remisión, con disminución del porcentaje de recaída.

Objetivo: evaluar la fludarabina como tratamiento de rescate del linfoma no Hodgkin folicular.

Métodos: se realizó un estudio observacional analítico de cohortes, longitudinal prospectivo concurrente. El universo de estudio lo conformaron los pacientes que acudieron a la consulta de Hematología con diagnóstico de linfoma no Hodgkin folicular y quedó constituido por 63 pacientes, de los cuales 21 seleccionados mediante muestreo no probabilístico intencionado que recibieron tratamiento con fludarabina, conformaron cohorte de expuestos, que se compararon con 42 pacientes con similares características que recibieron otros esquemas de poliquimioterapia que no incluyó la fludarabina y que constituyó la cohorte de no expuestos.

Resultados: fue mayor el número de pacientes con más de 50 años y del sexo masculino, perteneciente al estadio IV de Cotswold y los que tuvieron un riesgo de recaída de bajo-intermedio.

El tiempo de sobrevida libre de enfermedad fue mayor en los tratados con fludarabina quienes presentaron menos complicaciones.

Conclusiones: en los pacientes tratados con la fludarabina como tratamiento de rescate del linfoma folicular el tiempo de sobrevida libre de la enfermedad fue mayor y se presentaron menos complicaciones, lo que demuestra su utilidad como tratamiento de primera línea en ausencia del rituximab.

DeCS: LINFOMA NO HODGKIN/tratamiento farmacológico; LINFOMA NO HODGKIN/terapia;
LINFOMA FOLICULAR/diagnóstico; RECURRENCIA; ESTUDIO OBSERVACIONAL.

ABSTRACT

Background: follicular non-Hodgkin's lymphoma occupies the second place among non-Hodgkin's lymphomas of line B, they are characterized by a pattern of continuous remissions and relapses. Fludarabine constitutes a treatment option for the same as it achieves a rapid remission, with a decrease in the percentage of relapse.

Objective: to evaluate fludarabine as a rescue treatment for follicular non-Hodgkin lymphoma.

Methods: a concurrent prospective longitudinal, analytical, observational cohort study was conducted. The study universe was made up of patients who attended the Hematology consultation with a diagnosis of follicular non-Hodgkin's lymphoma and consisted of 63 patients, of which 21 were selected by intentional non-probabilistic sampling who received treatment with fludarabine, made up a cohort of exposed, these were compared with 42 patients with similar characteristics who received other poly-chemotherapy regimens that did not include fludarabine and they constituted the unexposed cohort.

Results: the number of male patients over 50 years of age, belonging to Cotswold stage IV, and those with a low-intermediate risk of relapse was greater. The disease-free survival time was longer in those treated with fludarabine, who had fewer complications.

Conclusions: in patients treated with fludarabine as rescue treatment for follicular lymphoma, the disease-free survival time was longer and there were fewer complications, which show its usefulness as a first-line treatment in the absence of rituximab.

DeCS: LYMPHOMA, NON-HODGKIN/drug therapy; LYMPHOMA, NON-HODGKIN/therapy; LYMPHOMA, FOLLICULAR/diagnosis; RECURRENCE; OBSERVATIONAL STUDY.

Recibido: 05/06/2020

Aprobado: 06/10/2020

Ronda: 2

INTRODUCCIÓN

El síndrome linfoproliferativo (SLP) incluye un grupo de trastornos de origen clonal, que afecta a las células linfoides, con características heterogéneas desde el punto de vista clínico, histológico y molecular. Pueden tener diferentes formas de presentación entre los cuales se describen el linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH). ⁽¹⁾ Los LNH son neoplasias malignas de los componentes celulares del sistema inmune y sus precursores.

El término de LNH comprende un conjunto de enfermedades que comparten un origen común con el sistema linfoide, con unas características patogénicas similares y que tienen, a pesar de una historia natural diversa, similitudes en el planteamiento de su estudio clínico y en su orientación terapéutica básica, en la que juega un papel el uso de la quimioterapia. ⁽²⁾

El LNH constituye la novena causa de cáncer en incidencia y mortalidad en el mundo es la quinta causa de cáncer en los Estados Unidos. Su incidencia se ha incrementado en las últimas tres décadas. En el Reino Unido constituye cerca del 8 % de cáncer entre jóvenes. La incidencia en España es de 12,3 casos por cada 100 000 varones/año y 10,8 en el caso de las mujeres. Ocupa el séptimo lugar en incidencia por tipo de cáncer tanto en hombres como mujeres al permanecer estable en los últimos años. En Asia las tasas de incidencia son menores aunque el incremento es similar en India, Japón y China, al de Norteamérica y Escandinavia. ⁽³⁾

En Cuba, se reportan en el año más de 20 000 casos nuevos de cáncer, en el año 2018 se reportaron 24 902 muertes por tumores malignos de diferentes localizaciones y de ellos, 972 tumores del tejido linfático y de los órganos hematopoyéticos, en específicos los casos de LNH, que representaron alrededor del 2,1 %, se estima que es cinco veces más frecuente que la enfermedad de Hodgkin.

Según fuentes del registro nacional de cáncer la incidencia del linfoma se ha mantenido estable en los últimos 18 años. El promedio de casos reportados al año es de alrededor de 480, de los cuales la cuarta parte pertenece a provincia La Habana. ⁽⁴⁾

Los LNH de estirpe B, constituyen un grupo muy heterogéneo de enfermedades clínico-patológicas diferenciadas en lo esencial por su comportamiento clínico. Dentro de la amplia variedad de los linfomas, son los foliculares el subtipo histológico más representado (20-45 %). ⁽⁵⁾

Los linfomas foliculares (LF) son un subgrupo de linfomas no hodgkinianos (LNH) de origen B caracterizados por presentar un patrón de remisiones y recaídas continuas. Es segundo tipo de linfoma más frecuente, ya que representan entre el 22 y 40 % de los LNH. La incidencia anual de la enfermedad se ha incrementado en las últimas décadas; desde los dos o tres casos por cada 100 000 habitantes en 1950 a los cinco y siete casos/100 000 habitantes y prevalencia de 40/100 000.

Afectan en lo fundamental a adultos ancianos con un pico de incidencia en la quinta y sexta década de la vida. Por su clínica se comportan de forma indolente y crónica, hasta el 90 % de los pacientes se encuentran al momento del diagnóstico en un estadio avanzado de la enfermedad, estadios III/IV, con una mediana de supervivencia global (SG) prolongada (alrededor de 10 años) y una tasa de SG de cinco años sobre el 75 %. ⁽⁶⁾

En la actualidad las estrategias de tratamiento en estos enfermos se basan en la utilización de

diferentes regímenes de poliquimioterapia en función de las características y factores pronósticos al diagnóstico. ⁽⁷⁾

La mayoría de los pacientes responden a los tratamientos convencionales, si bien las respuestas completas (RC) alcanzadas se sitúan entre un 40-60 % con la circunstancia desfavorable que ninguno de ellos hasta el momento ha sido capaz de modificar el curso natural de la enfermedad, caracterizado por un patrón crónico de recaídas y por lo tanto, de escasas posibilidades de obtener curaciones. ⁽⁸⁾

Las combinaciones de quimioterapia más utilizadas son ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP) y ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) administradas en ciclos cada tres o cuatro semanas. Los datos obtenidos con estas combinaciones en la que una de ellas contiene antraciclínicos, muestran un porcentaje de RC y una duración de las mismas mayor que la observada con los alquilantes como la ciclofosfamida o el clorambucil.

Sin embargo, ninguna de ellas ha conseguido demostrar un aumento de la mediana de supervivencia de estos pacientes, por lo que en la actualidad se puede considerar al linfoma folicular como una enfermedad sin tratamientos efectivos para su curación. ^(6,9)

La monoterapia con monofosfato de fludarabina ha demostrado mejor respuesta global que otros regímenes con corticoesteroides o agentes alquilantes. La fludarabina induce mayor cantidad de remisiones y de remisiones completas (7-40 %) que otros regímenes de quimioterapia convencionales, como: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona, ciclofosfamida, vincristina y prednisona o clorambucil. ⁽¹⁰⁾

Entre los tratamientos de mayor efectividad se encuentra el uso del rituximab que es un anticuerpos monoclonal quimérico dirigido al antígeno CD20, antígenos de membrana localizado en los linfocitos *preB* y B maduros, y en el 90 % de las células B de los linfoma no Hodgkin. ⁽¹¹⁾ Debido a la poca disponibilidad del rituximab y ante la ausencia de resultados definitivos en el tratamiento del linfoma folicular se decidió realizar la investigación con el objetivo de evaluar los resultados en la provincia con el uso de la fludarabina como opción terapéutica de primera línea a considerar en el tratamiento de rescate de la enfermedad.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte, longitudinal prospectivo concurrente en pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin folicular en el Servicio de Hematología del Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Iñiguez Landín de la provincia Holguín en el período de enero 2017 a septiembre 2018.

El universo de estudio lo conformaron los pacientes que acudieron a la consulta de Hematología con diagnóstico de linfoma no Hodgkin folicular y quedó constituido por 63 pacientes, de los cuales 21 seleccionados mediante muestreo no probabilístico intencionado que recibieron tratamiento con fludarabina, conformaron cohorte de expuestos, que se compararon con 42 pacientes con similares características que recibieron otros esquemas de poliquimioterapia que no incluyó la fludarabina y que constituyó la cohorte de no expuestos.

Etapas de la investigación:

1er Etapa:

Una vez establecido el diagnóstico histológico de la hemopatía maligna linfoma no Hodgkin folicular, se definió el estadio de la enfermedad y se escogieron para el estudio los pacientes clasificados en los estadios III y IV.

2da Etapa:

En la etapa se realizó el reclutamiento de pacientes que formaron las dos cohortes fijas o cerradas según el esquema terapéutico empleado. Los pacientes que recibieron tratamiento con fludarabina formaron la cohorte de expuestos y los pacientes tratados con esquemas como ciclofosfamida-vincristina-prednisona, ciclofosfamida-adriamicina-vincristina-prednisona o leukerán-prednisona que formaron la cohorte no expuestos. Se realizó un pareo de un expuesto por cada dos no expuestos (1x2) para evadir la intervención del azar ya que la muestra evaluada es pequeña.

Para la selección de los no expuestos se tuvieron en cuenta las siguientes condiciones:

- Fueron seleccionados de la misma base poblacional de donde se reclutaron los expuestos.
- Son una muestra aleatoria de individuos que pertenecen a la población fuente de los expuestos.
- Solo difieren de los expuestos en el tratamiento.

3er Etapa:

Se procedió al seguimiento de ambos grupos con evaluaciones cada tres meses durante el período de la investigación, al evaluar el comportamiento de las variables tiempo de sobrevida libre de enfermedad y complicaciones asociadas.

Se utilizaron técnicas para la obtención de la información como entrevista, observación, revisión documental, así como instrumentos para la recolección de la información a través de planillas.

Como variable dependiente se estudió la efectividad de la fludarabina como opción terapéutica de primera línea; el riesgo de recaída de la enfermedad según *follicular lymphoma international prognostic index* (FLIPI), tiempo de sobrevida libre de enfermedad y la aparición de complicaciones del tratamiento fueron las variables independientes consideradas. Se utilizó la estadística descriptiva, en forma de frecuencia absoluta y relativa (porcentaje), se expusieron de los resultados obtenidos en tablas para una mejor comprensión de los mismos.

A través de la estadística inferencial se determinó el grado de relación entre las variables cualitativas para lo cual se empleó la prueba de independencia u homogeneidad Chi cuadrado (χ^2). En las variables en las que se determinó χ^2 menor o igual que 3,84 con $p > 0,05$ se asumió ausencia de significación estadística, en el caso de χ^2 entre 3,85 a 6,63 ($p < 0,05$) se consideró asociación significativa; mientras que si χ^2 resultó de 6,64 a 7,87 ($p < 0,01$) la relación fue muy significativa por último para $\chi^2 > 7,88$ ($p < 0,001$) se entendió como asociación altamente significativa. ⁽¹²⁾

Se hizo además, uso de la estadística analítica con el diseño de una cohorte que aportó valor metodológico a la investigación. La utilización del gestor de datos SPSS por sus siglas en inglés *Statistical Program for Social Sciences*, Ed. 21 permitió la generación de tablas y de otras medidas correspondientes a la estadística descriptiva.

El estudio se realizó cumpliendo con los principios éticos para la investigación médica y fue aprobado por el Comité de Ética del servicio de Hematología del Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Iñiguez Landín de Holguín. A los participantes se les informó los motivos del estudio, de sus deberes y derechos, se les solicitó su aprobación por escrito mediante la firma del acta de consentimiento informado de participación y para la administración de quimioterapia para el tratamiento, se explicó que toda la información recogida era confidencial.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 63 pacientes con diagnóstico de linfoma folicular, de ellos 36 (57,1 %) eran de sexo masculino y 27 (42,9 %) de sexo femenino, a su vez 44 (69,8 %) tenían más de 50 años y los 19 (30,2 %) restantes se ubicaron entre los 31 y 50 años.

Se observó la distribución de los pacientes por estadios según la clasificación de Cotswold, citado por Campo E et al. ⁽¹³⁾ y se pudo observar que 33 de ellos, para un 52,4 % son clasificados en el estadio IV, de ellos 29 en el subgrupo IV B y 4 en el IV A; mientras que de los 30 clasificados en el estadio III, 24 fueron III B y 6 III A (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución según estadios de Cotswold

Estadios	Frecuencia	%
III	30	47,6
III A	6	9,5
III B	24	38,1
IV	33	52,4
IV A	4	6,4
IV B	29	46
Total	63	100

Fuente: planilla de recolección de datos.

En relación al riesgo de recaída de la enfermedad según un sistema de puntuación utilizado para predecir que pacientes con linfoma folicular pueden correr un mayor riesgo de recidiva de la enfermedad, se aplica el FLIPI y se aprecia en la tabla dos que de los 21 pacientes tratados con fludarabina el riesgo de recaída en 15 (71,4 %) pacientes fue evaluado de bajo-intermedio y en seis (28,6 %) de intermedio-alto. De los 42 que recibieron otros esquemas de poliquimioterapia, el 57,1 % correspondieron a la categoría bajo-intermedio y 42,9 % a la de intermedio-alto. El riesgo de recaída de la enfermedad según FLIPI mostró relación muy significativa según el esquema de tratamiento utilizado ($\chi^2 = 6.85$, $p < 0.01$) (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución del riesgo de recaída de la enfermedad según FLIPI

	Categoría de riesgo					
	Bajo – Intermedio		Intermedio - Alto		Total	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Fludarabina	15	71,4	6	28,6	21	100
Otros tratamientos	24	57,1	18	42,9	42	100
Total	39	61,9	24	38,1	63	100

$X^2 = 6,85$ GL=1 $p < 0,01$

Con respecto al comportamiento según sobrevida libre de enfermedad, se pudo observar que 14 pacientes con linfoma folicular de los que recibieron tratamiento con fludarabina y 10 de los pacientes que fueron tratados con otros esquemas de poliquimioterapia tuvieron una sobrevida libre de enfermedad mayor de 12 meses.

El tiempo de sobrevida libre de enfermedad mostró una relación significativa entre un esquema de poliquimioterapia y otro ($X^2 = 10,95$, $p < 0,001$) (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución según sobrevida libre de enfermedad

	Tiempo de sobrevida libre de enfermedad					
	Hasta 12 m		+ 12 m		Total	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Fludarabina	7	33,8	14	66,7	21	100
Otros tratamientos	32	76,2	10	23,8	42	100
Totales	39	61,9	24	38,1	63	100

$X^2 = 10,95$ GL=1 $p < 0,001$

Al analizar la distribución según complicaciones derivadas del tratamiento con fludarabina y los que recibieron otros tratamientos, se observó que el 76,2 % de los pacientes que recibieron esquema de tratamiento con fludarabina no presentaron complicaciones y el 57,1 % de los que fueron tratados con otras modalidades de poliquimioterapia si las presentaron. Se encontró asociación significativa ($X^2 = 6,1$, $p < 0,05$) entre la modalidad de tratamiento y la presencia de complicaciones. Además, de un menor riesgo de desarrollar complicaciones de los tratados con fludarabina (RR=0,84) (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución según complicaciones del tratamiento

	Complicaciones					
	Sí		No		Total	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Fludarabina	5	23,8	16	76,2	21	100
Otros tratamientos	24	57,1	18	42,9	42	100
Totales	29	46,1	34	53,9	63	100

$$X^2 = 6,1 \quad GL=1 \quad p < 0,05 \quad RR=0,42 \quad IC_{95\%} = 0,06-0,42$$

DISCUSIÓN

En estudio realizado por Alonso Mariño OL et al. ⁽⁷⁾ en la provincia Villa Clara se obtuvo un predominio del estadio III B según la clasificación de Costwold, citado por Campo E et al. ⁽¹³⁾ lo que difiere de lo encontrado en la investigación, mientras que en estudio realizado por Ning Jiang J y Hua Sun X, ⁽¹⁴⁾ en China se informa que de los 200 casos con linfoma folicular que analizaron casi la mitad correspondió al estadio IV y dentro de este grupo predominaron los IV B, lo que coincide con el hallazgo de la investigación. Un estudio efectuado por Sachi S et al. ⁽¹⁵⁾ en 54 pacientes con linfoma folicular recurrente reporta que la mayoría de los pacientes se encontraban en estadio III y IV.

Desde el punto de vista práctico en los linfomas no Hodgkin foliculares, no solo es imprescindible un diagnóstico preciso, también es de vital importancia determinar la existencia o no de síntomas generales y precisar la extensión de la enfermedad (estadiación) para aplicar un tratamiento racional. Wang Y et al. ⁽¹⁶⁾ coinciden en señalar que la estadificación del linfoma no Hodgkin folicular mediante la clasificación de Ann Arbor, modificada por Costwold, según cita Campo E et al. ⁽¹³⁾ que incluye los estadios I, II, III, IV y A o B, de acuerdo con la afectación tumoral y la existencia o la ausencia de síntomas, como son la pérdida de peso mayor del 10 % del peso corporal en menos de seis meses, fiebre inexplicable de 38⁰ C o superior y sudoración nocturna, ofrece información importante para la planificación del tratamiento.

La investigación multicéntrica llevada a cabo por Sicras-Mainar A et al. ⁽¹⁷⁾ informaron que el 51,2 % de los 99 pacientes con diagnóstico de linfoma folicular presentó un riesgo de recaída intermedio. La cantidad de factores de riesgo que presenta una persona define el grupo de riesgo correspondiente, lo que ayuda a predecir el riesgo de recaída. Cada punto representa un aumento en el riesgo de recaída de la enfermedad, el FLIPI permite predecir que pacientes con linfoma folicular pueden correr un mayor riesgo de recidiva de la enfermedad. ⁽¹⁸⁾

Esta información ayuda a los médicos a determinar la atención adecuada para pacientes que han recibido tratamiento para el linfoma folicular. Se asigna un punto por cada uno de los factores de riesgo siguientes: número de ganglios linfáticos afectados: cinco o más, nivel de deshidrogenasa láctica mayor que el límite superior normal, edad mayor de 60 años, la etapa de la enfermedad III o IV y la concentración de hemoglobina menor de 120 g/L. ⁽¹⁹⁾

Sicras-Mainar A et al. ⁽¹⁷⁾ en investigación metacéntrica realizada plantean que la supervivencia a los cinco años fue de 68,5 % con otros esquemas de poliquimioterapia que no incluyó la fludarabina. Tse E et al. ⁽²⁰⁾ al abordar los avances en el tratamiento de los linfomas se refieren a las ventajas de la fludarabina respecto a otros quimioterápicos, al respecto, Novoa JE et al. ⁽¹⁰⁾ en estudio multicéntrico realizado en Uruguay, obtuvo como resultado la supervivencia global a 12 años fue 48 % y la supervivencia libre de enfermedad 44 %.

Foussard C et al. ⁽²¹⁾ en su estudio realizado en Francia donde se compararon los esquemas fludarabina-mitoxantrona (FM) vs. ciclofosfamida doxorubicina- vindesina-prednisona (CHVP) en 155 pacientes con linfomas indolentes, mayores de 60 años y menores de 75 se demostró mejores tasas de remisión completa para el FM (49 % vs. 17 %, respectivamente), con una mediana de supervivencia libre de progresión de 36 meses y de 19 meses (CHVP) en el grupo total y sin lograrla a los 53 meses para el grupo que alcanzó la remisión completa.

Zinzani PL et al. ⁽²²⁾ reportan una mejor respuesta al tratamiento cuando los pacientes portadores de linfoma folicular fueron tratados con una combinación que incluyó la fludarabina en comparación con la poliquimioterapia CHOP, al mejorar la supervivencia y evitar la progresión de la enfermedad.

Labardini Méndez JR et al. ⁽²³⁾ utilizan como tratamiento de primera línea para los LNH foliculares grado 1, 2 y 3a, en específico para los tumores voluminosos en estadios clínicos III y IV la fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR).

En el control de las complicaciones asociadas al uso de la fludarabina se logró demostrar que existe un porcentaje muy bajo de complicaciones, al no ocurrir lo mismo con el uso de otros citostáticos.

En el estudio realizado por Sachi S et al. ⁽¹⁵⁾ en pacientes con linfoma folicular recurrente tratados con fludarabina plantean que la mayoría de las reacciones adversas hematológicas fueron transitorias y solo tres pacientes presentaron neutropenia severa y prolongada y otros tres presentaron infecciones.

Según reportes de varios estudios donde se ha utilizado la fludarabina, este fármaco es bien tolerado por los pacientes y los principales efectos adversos son hematológicos, entre los que se encuentran la neutropenia, trombocitopenia y la anemia. ^(24,25,26) Al analizar estudios que abordan el uso de otras opciones terapéuticas para el tratamiento del linfoma folicular se puede apreciar un mayor número de efectos secundarios. ^(27,28)

CONCLUSIONES

En los pacientes tratados con la fludarabina como tratamiento de rescate del linfoma folicular el tiempo de supervivencia libre de enfermedad fue mayor y se presentaron menos complicaciones, lo que demuestra su utilidad como tratamiento de primera línea en ausencia del rituximab.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moreno Laguarda Y, Laguna Salvia L, Larquin Comet JI, León Ramentol CC, Hernandez Soler YF, González Basulto MJ. Criterios diagnósticos y nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin. Arch méd Camagüey [Internet]. 2019 [citado 02 Nov 2020];23(3):415-426. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552019000300415&lng=es
2. Freedman AS, Jacobson CA, Mauch P, Aster JC. Non-Hodgkin's lymphoma. En: De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2015. p. 1552-1583.
3. Skrabek P, Turner D, Seftel M. Epidemiology of nonhodgkin lymphoma. Transfus Apher Sci 2013; 49:133-138.
4. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticos de Salud. Anuario estadístico de salud 2018 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2019 [citado 02 Nov 2020]:[aprox. 193 p.]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019-compressed.pdf>
5. Costa LJ, Maddocks K, Epperla N, Reddy NM, Karmali R, Umyarova E, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with primary treatment failure: Ultra-high risk features and benchmarking for experimental therapies. American journal of hematology. 2017;92:161-70.
6. Wagner-Johnston ND, Link BK, Byrtek M. Outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: a report from the National Lympho Care Study (NLCS). Blood. 2015;126(7):851-7.
7. Alonso Mariño OL, Alonso Mariño AL, Miranda Chaviano J. Caracterización clínico-epidemiológica de los linfomas en un período de cinco años en Villa Clara. Medicent Electrón [Internet]. 2015 [citado 01 Abr 2019];19(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medicentro/cmc-2015/cmc151c.pdf>
8. Grover N, Park S. Novel targeted agents in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma therapy. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland). 2015;8(3):607-636.
9. Sorge CE, McDaniel JK, Xavier AC. Targeted Therapies for the Treatment of Non-Hodgkin Lymphomas: Present and Future. Pharmaceuticals. 2016;9(28):6-12.
10. Novoa JE, Beñaran B, Rojo AL, Cuña A, Iriando N, Calvo H, et al. Monofosfato de fludarabina como primera línea en el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos crónicos. Estudio multicéntrico, Uruguay 1997-2012. Rev Hematol. 2013;14(1):21-25.
11. Instituto Nacional de Cancerología. ESE-Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfoma Hodgkin y no Hodgkin en población mayor de 18 años [Internet]. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2017 [citado 02 Nov 2020]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_563/GPC_Linfoma_Mayores_18A%C3%B1os/GPC_Linfoma.pdf
12. Gómez Gómez M, Danglot Banck C, Vega Franco L. Cómo seleccionar una prueba estadística. Rev Mex Pediatr. 2013; 80(2):81-85.

13. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117:5019-32.
14. Ning Jiang J, Hua Sun X. The prognosis factors research on the 172 non-hodgkin lymphoma cases. *Biomedical Research*. 2016;27(2):336-344.
15. Sacchi S, Pozzi S, Marcheselli R, Federico M, Tucci A, Merli F, et al. Rituximab in Combination With Fludarabine and Cyclophosphamide in the Treatment of Patients With Recurrent Follicular Lymphoma. *Cancer* 2007; 110:121-8.
16. Wang Y, Wu J, He W. The Jejunum Non-Hodgkin's Diffuse Large B cell Lymphoma: an Origin of Extra-Germinal Center. *Int J Cancer Cell Biol Res*. 2017;1(1):001-005.
17. Sicras Mainar A, Castro A, Navarro Artieda R. Características clínicas y respuesta al tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC) y linfoma no Hodgkin (LNH). *Gac Med Mex*. 2016;152:59-69.
18. Alonso Álvarez S. Caracterización clínica y biológica del proceso de transformación de los síndromes linfoproliferativos indolentes. Análisis histológico, fenotípico y molecular [Tesis]. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2016 [citado 31 Oct 2019]. Disponible en: https://gredos.usal.es/jspui/bitstream/10366/132943/1/DM_AlonsoAlvarezS_Caracterizacion.pdf
19. American Cancer Society. Non-Hodgkin Lymphoma Treatment. *ACS*. 2015;60(3):664-71.
20. Tse E, Kwong YL. Recent Advances in the Treatment of Lymphomas. *J Hong Kong Col Radiol*. 2010;13(Suppl):S22-4.
21. Foussard C, Colombat P, Deconinck E. Original article long-term follow-up of a randomized trial of fludarabine-mitoxantrone, compared with cyclophosphamide, doxorubicin, vindesine, prednisone (CHVP), as first-line treatment of elderly patients with advanced, low-grade non-Hodgkin's lymphoma before the era of monoclonal antibodies; on behalf of the Groupe Ouest-Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). *Ann Oncol*. 2005; 16:466-72.
22. Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A. Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2004; 22:2654-61.
23. Labardini Méndez JR, Cervera Ceballos E, Corrales Alfaro C, Balbuena Martínez M, Barbosa Ibarra AA, Espinoza Zamora JR, et al. Oncoguía: Linfoma No Hodgkin. *Cancerología* 6. 2011:139-152.
24. Arcaini L, Merli M, Passamonti F. Validation of follicular lymphoma international prognostic index 2 (FLIPI2) score in an independent series of follicular lymphoma patients. *Br J Haematol*. 2010; 149(3):455-7.
25. Luminari S, Bellei M, Biasoli I, Federico M. Follicular lymphoma: treatment and prognostic factors. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2012 [citado 31 Oct 2019];34(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842012000100015&lng=en
26. Redman JR, Cabanillas F, Velasques WS. Phase II trial of fludarabine phosphate in lymphoma: an effective agent in low grade lymphoma. *JCO*. 2012;10:790-794.
27. Cencini E, Fabbri A, Schiattone L, Bartalucci G, Bocchia M. Radiotherapy with rituximab as

first-line treatment for early-stage follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(10):2997-8.

28. Physician Data Query. Tratamiento del linfoma no Hodgkin en adultos [Internet]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2016 [citado 6 Oct 2019]. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/pro/tratamiento-lnh-adultos-pdq>

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

1. Conceptualización: Leonardo Laguna-Salvia.
2. Curación de datos: Yaimé Moreno- Laguarda.
3. Análisis formal: Yaimé Moreno-Laguarda.
4. Adquisición de fondos: no procede.
5. Investigación: Yaimé Moreno-Laguarda, Leonardo Laguna-Salvia.
6. Metodología: Yaimé Moreno-Laguarda.
7. Administración del proyecto: Yaimé Moreno-Laguarda.
8. Recursos: no procede.
9. Software: no procede.
10. Supervisión: Leonardo Laguna-Salvia.
11. Validación: Yaimé Moreno-Laguarda.
12. Visualización: José Ignacio Larquin-Comet.
13. Redacción-borrador original: Yaimé Moreno-Laguarda, Cira Cecilia León-Ramentol.
14. Redacción-revisión y edición: Yaimé Moreno-Laguarda, Cira Cecilia León-Ramentol.