

Linfomas no Hodgkin de células B en Panamá: realidad de un centro de referencia nacional

Non-Hodgkin B cell lymphomas in Panama.
Describing the reality of a national reference center

Salehji A¹ ; Cooke A² .

¹ Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid. Ciudad de Panamá, Panamá

² Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid. Ciudad de Panamá, Panamá

Abdullahsalehji302@hotmail.com

Fecha recepción: 26/1/2024

Fecha aprobación: 9/4/2024



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 n° 1: 25-34
Enero - Abril 2024

Palabras claves: linfoma,
epidemiología,
Panamá.

Keywords: lymphoma,
epidemiology,
Panama.

Resumen

Introducción. Los linfomas no Hodgkin (LNH) representan aproximadamente el 3% de todos los cánceres diagnosticados a nivel mundial y, dentro de las neoplasias linfoides, representan un 90% del total. Panamá no cuenta con ningún estudio epidemiológico sobre los LNH y tampoco se han publicado datos que evidencien nuestra realidad en cuanto a esta entidad neoplásica, por lo que resulta necesario conocer los datos de esta entidad heterogénea.

Material y métodos. Estudio observacional, retrospectivo, analítico, de corte transversal realizado en un centro de tercer nivel de complejidad. La muestra del estudio corresponde a 196 pacientes. Se evaluaron los expedientes físicos y digitales de cada uno de los casos. La información recolectada fue analizada mediante el programa SPSS 25.0. El objetivo principal es determinar las características clínicas y

epidemiológicas de los pacientes con LNH de células B incluidos en el estudio.

Resultados. 53% de los pacientes incluidos en el estudio corresponden al sexo masculino y 47% al sexo femenino. 74.8% debutaron en estadios avanzados de la enfermedad, relacionado probablemente a que un porcentaje similar reportó síntomas B. El linfoma difuso de células B grandes representa el subtipo más frecuente con más del 60% de los casos registrados. Valores de LDH >500 U/L y la presencia de síntomas B se asociaron a menor sobrevida global.

Discusión. Las características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de nuestra población son similares a las descritas en la región. Sin embargo, existe una mayor proporción de pacientes que debutan con síntomas B y estadios avanzados de la enfermedad. Se pudieron validar en nuestra población, factores de mal pronóstico descritos en otras latitudes.

Abstract

Introduction. Non-Hodgkin lymphomas (NHL) represent approximately 3% of all cancers diagnosed worldwide and, within lymphoid neoplasms, they represent 90% of all cases. Panama does not have any epidemiological study on NHL and no data has been published that demonstrates our reality regarding this neoplastic entity, so it is necessary to know the data on this heterogeneous entity.

Material and methods. Observational, retrospective, analytical, cross-sectional study carried out in a third level complexity center. The study sample corresponds to 196 patients. The records of each of the cases were evaluated. The information collected was analyzed using the SPSS 25.0 program. The main objective is to determine the clinical and epidemiological characteristics of patients with B-cell NHL included in the study.

Results. 53% of the patients were male and 47% were female. 74.8% debuted in advanced stages of the disease, associated with a similar percentage reporting B symptoms. Diffuse large B cell lymphoma represents the most common subtype with more than 60% of registered cases. LDH values >500 U/L and the presence of B symptoms were associated with lower overall survival.

Discussion. The epidemiological, clinical and therapeutic characteristics of our population are similar to those described in the region, however there is a greater proportion of patients who debut with B symptoms and advanced stages of the disease. It was possible to validate in our population poor prognostic factors that were described in other latitudes.

Introducción

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas. Representan aproximadamente el 3% de todos los cánceres diagnosticados a nivel mundial y se describe que son el grupo de neoplasias hematológicas más frecuentes en la práctica clínica⁽¹⁾. Dentro del grupo de las neoplasias linfoides, representan un 90% del total, mientras que el otro 10% corresponde a los linfomas de Hodgkin⁽²⁾.

Este grupo de neoplasias hematológicas pueden ser de células B en el 90% de los casos o de células T en el 10% restante⁽³⁾.

Los únicos datos disponibles en Panamá sobre neoplasias linfoproliferativas datan de 2022⁽⁴⁾, cuando se

realizó un análisis de incidencia del linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) y linfoma folicular de 3 países de la región. Sin embargo, aparte de este estudio, no contamos con ningún estudio epidemiológico sobre los LNH, y tampoco se han publicado datos que evidencien nuestra realidad en cuanto a esta entidad neoplásica, por lo que todavía sigue siendo un misterio cuál es el tipo más frecuente, la edad media de presentación, en qué sexo predominan los LNH y otra serie de interrogantes epidemiológicas de relevancia.

Materiales y métodos

Estudio observacional, retrospectivo, analítico, de corte transversal realizado en un centro público de tercer nivel de complejidad y de referencia nacional, donde se tratan la mayoría de los pacientes asegurados con neoplasias hematológicas, por lo que existe una heterogeneidad importante en la población que abarca.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de LNH de células B diagnosticados y tratados en el Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid (CHDrAAM) desde enero 2015 hasta diciembre 2021.

El universo correspondía a 364 pacientes y la muestra mínima para un nivel de confianza de 95% y margen de error de 5% correspondía a 187 pacientes. Se excluyeron 42 casos por diagnóstico erróneo y 26 por no contar con expediente físico. Durante la recolección de datos, se excluyeron 54 casos cuyos expedientes no permitieron completar al menos el 50% del instrumento de recolección de datos, obteniendo una muestra de 196 pacientes.

Para la recolección de datos se evaluaron los expedientes físicos y digitales de cada uno de los casos y se procedió a completar el instrumento de recolección de datos. Cabe resaltar que las variables asociadas a valores de laboratorio al diagnóstico, tratamiento y seguimiento (respuesta obtenida) se obtuvieron a partir de información digital, el resto de datos se obtuvo según lo consignado en los expedientes. Toda la información fue recopilada en una hoja electrónica Excel y fue analizada mediante el programa SPSS 25.0. Se utilizaron cálculo de frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y para las cuantitativas, medias y desviación estándar. El análisis de sobrevivencia se realizó utilizando el método de Kaplan Meier, ajustado a los parámetros evaluados. Se tomó

la fecha de la primera consulta como evento inicial y la de última consulta como evento final para determinar sobrevida global.

El objetivo principal era determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con LNH de células B incluidos en el estudio. Los objetivos secundarios fueron conocer los subtipos más frecuentes, respuesta obtenida a la primera línea de tratamiento, esquemas utilizados en segunda línea y factores asociados a la sobrevida global.

El protocolo de investigación se realizó conforme a las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y fue aprobado por el Comité de Ética institucional, ubicado en la Policlínica Manuel Ferrer Valdéz.

Resultados

Se incluyeron 196 pacientes, de los cuales 53% (n=104) eran del sexo masculino y el 47% (n=91)

del sexo femenino. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 59 años + 15.9 (Tabla 1).

En relación a la procedencia de los pacientes incluidos en este estudio, un 61% (n=92), provenían de la provincia de Panamá, seguidos de un 12% (n=24) de la provincia de Coclé y 10% (n=20) de las provincias de Veraguas y Los Santos.

La figura 1 representa la distribución poblacional incluida en el estudio por grupo etario y sexo. El mayor porcentaje de la población, un 28% (n=54), se ubicaba entre el grupo de 57 a 66 años sin diferencia según el sexo. La mayoría de los pacientes tenían un buen estado funcional al diagnóstico. 141 pacientes (74.8%) debutaron con estadios avanzados de la enfermedad (Ann Arbor III y IV) y 54 pacientes (27.6 %) con estadios clínicos tempranos (Ann Arbor I y II).

En la tabla 2 se describen los hallazgos de laboratorio más relevantes al debut de la enfermedad.

Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con LNH de Células B atendidos en el Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid. 2015-2021

Variable	n	%	p
Edad			
Promedio global	59 + 15.9	-	<0.05
Sexo masculino	55 + 16.6	-	
Sexo femenino	63 + 14.2	-	
Sexo			
Masculino	104	53%	-
Femenino	91	47%	
ECOG			
0	37	20%	-
1	76	42.6%	
2	52	29.2%	
3	13	16.6%	
Ann Arbor			
I	26	13.3%	-
II	28	14.3%	
III	55	28.2%	
IV	86	44.1%	
Síntomas B			
Sí	121	70%	-
No	51	30%	

Fuente: Base de datos del estudio sobre características de paciente con linfoma no Hodgkin de células B en el CHDrAAM. 2015-2021

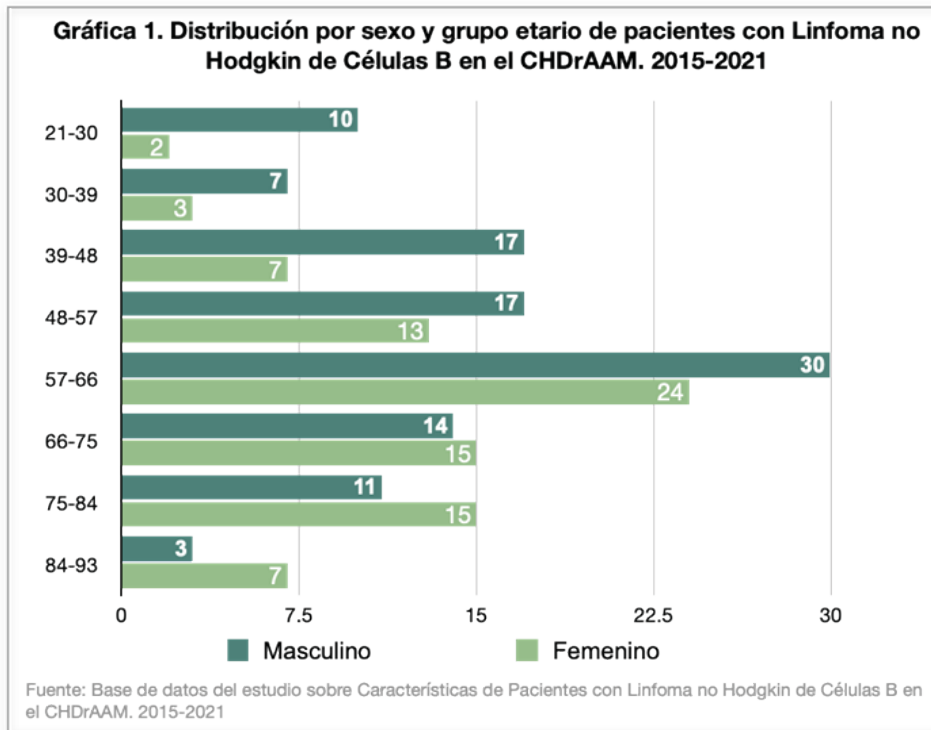


Tabla 2. Promedio de diversos parámetros al debut de la enfermedad en pacientes con LNH de células B atendidos en el Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid. 2015-2021

Variable	Valores normales	Promedio	DE
Hemoglobina (g/dL)	11.5 – 14.5	11.3	2.48
Glóbulos blancos (x 106/L)	4.540-10.050	8.044	4.508
Plaquetas (x 106/L)	150.000-400.000	273.922	149.422
Lactato deshidrogenasa (U/L)	105-333	392	346
B2 microglobulina (mg/L)	0.7-3.4	3.62	2.2
Creatinina (mg/dL)	0.78-11	0.9	0.8

Fuente: Base de datos del estudio sobre características de paciente con linfoma no Hodgkin de células B en el CHDrAAM. 2015-2021

En cuanto a los subtipos más frecuentes de LNH de células B, el LDCBG representó el 64% de los casos (n=121), seguido del linfoma folicular con un 16% (n=30), linfoma del manto con 9% (n=16) y linfoma de Burkitt con 5% (n=10). Otros casos reportados en menor frecuencia incluyeron el linfoma linfoplasmocítico (n=4), MALT (n=4), marginal de zona esplénica (n=1) y marginal nodal (n=1).

En cuanto a la infiltración medular, sólo pudimos obtener los datos de 85 pacientes, de éstos, un 79% de los casos (n=69) no tenía infiltración a médula ósea, mientras que un 21% de los casos (n=16) sí tenían infiltración medular al momento del diagnóstico. De estos pacientes, 62.5% tenían linfomas agresivos (LDCBG o Burkitt) y un 37.5% tenían linfomas de

bajo grado (Manto y Folicular).

En la población con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) incluida en el estudio (n=10), un 73% (n=8) de casos presentaba linfoma Burkitt ($p < 0.05$) y un 27% (n=3) LDCBG. Desconocemos la adherencia al tratamiento antirretroviral y el recuento de CD4 de estos pacientes.

En relación a la afección extranodal de los LNH de células B, el 38% (n=14) debutó con afección gástrica (10 de ellos eran LDCBG y 4 MALT gástricos), 27% (n=10) con afección primaria del sistema nervioso central (todos LDCBG) y 19% (n=7) con afección a intestino grueso (5 LDCBG y 2 Burkitt).

En la tabla 3 se describen los resultados en relación a los índices pronósticos según los diversos tipos de

Tabla 3. Índices pronósticos en pacientes con linfoma no Hodgkin y porcentaje de recaída según grupo de riesgo. CHDrAAM. 2015-2021

Índice	n	Recaída	
		Sí	No
IPI			
-Alto	40	26 (65%)	14
-Intermedio alto	50	17 (34%)	33
-Intermedio bajo	29	9 (31%)	20
-Bajo	16	7 (43%)	9
R-IPI			
-5	8	4	2
-4	32	10	15
-3	48	16	28
-2	31	10	17
-1	15	6	8
MIPI			
-Alto	3	3	0
-Intermedio	10	5	5
-Bajo	3	2	1
FLIPI			
-Alto	13	5	8
-Intermedio	8	5	3
-Bajo	5	2	3

Fuente: Base de datos del estudio sobre características de paciente con Linfoma no Hodgkin de Células B en el CHDrAAM. 2015-2021

linfoma.

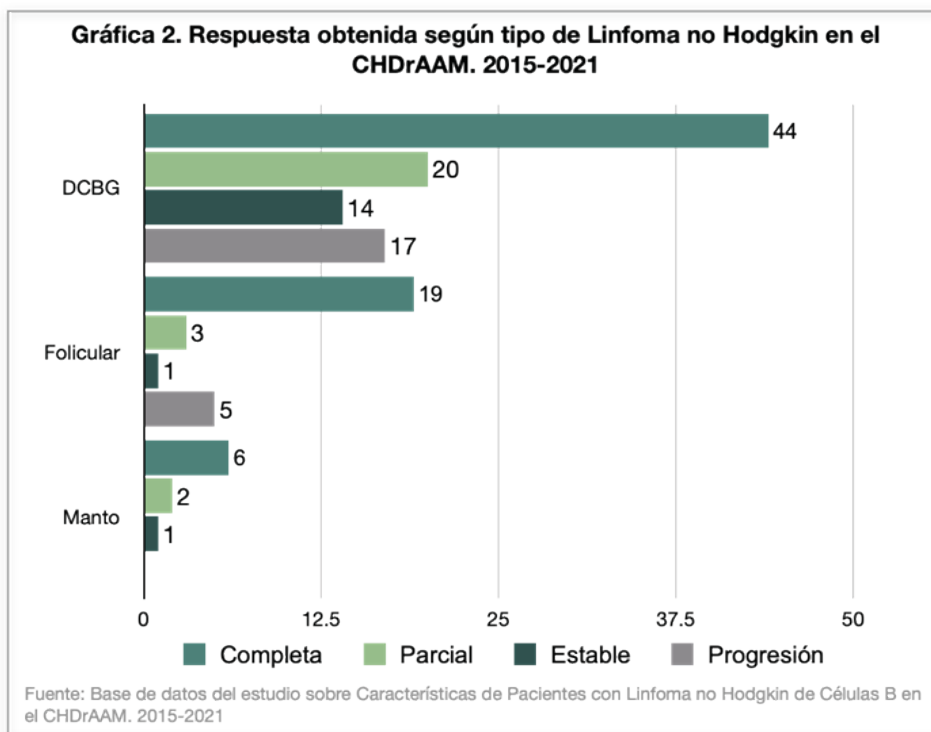
En el caso del linfoma difuso de células grandes B la descripción histopatológica incluyó tinciones para BCL2, BCL6 y MUM1, pero no para MYC, por lo cual no se pudo describir si se trataban de doble o triple expresores. No contamos con FISH. De los pacientes en los que se pudo realizar estas tinciones, un 10 (19.6%) expresaba BCL2, 15 (29.4%) BCL6 y 26 (51%) fueron positivos para ambas.

Del total de pacientes incluidos en el estudio, 35 (18%) se reportaron con valores de Ki67 >90%. En relación a aquéllos con diagnóstico de LDCBG que tuvieron valores de Ki67 elevado (>70%), 27 (51%) tuvieron recaída de la enfermedad y 26 (49%) no presentaron recaída. Esto contrasta con los pacientes con Ki67 bajos (<70%) (n=18), en donde sólo 4 (22%) tuvieron recaída vs 14 (78%) que no presentaron recaída en el transcurso de la enfermedad (p<0.05). De

igual forma, la presencia de síntomas B al debut de la enfermedad se asoció con probabilidad de recaída (p<0.05). No pudimos demostrar relación estadísticamente significativa entre recaída y valores de LDH, β 2 microglobulina y puntaje en índices predictivos.

El esquema R-CHOP fue el de primera línea utilizado en más del 70% de los casos. El resto de casos fue tratado con esquemas ajustados a comorbilidades y características de los estudios histopatológicos de cada paciente. La figura 2 representan de forma general las respuestas obtenidas a la primera línea de tratamiento según el tipo de linfoma.

La figura 3 describe los esquemas de tratamiento de segunda línea utilizados en pacientes con LDCBG. En nuestra institución, el 58% de los pacientes que presentaron recaída (n=18), recibieron R-ESHAP como esquema de rescate, mientras que el resto recibió diversos esquemas como R-DAEPOCH, R-ICE,



R-GDP, entre otros.

Para los pacientes con LPSNC, el esquema de tratamiento se basó en dosis alta de metotrexato (3.5 g/m²) y citarabina. No tenemos disponibilidad institucional de tiotepa para dar un esquema Matrix completo.

Las figuras 4, 5 y 6 muestran la supervivencia acumulada de pacientes con LNH según diversos criterios. Pacientes con valores de lactato deshidrogenasa (LDH) >500 U/L tuvieron una supervivencia acumulada de 36 meses vs 56 meses de aquellos con valores < 500 U/L ($p < 0.05$). De igual forma fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$), la diferencia de supervivencia global en aquellos pacientes con síntomas B al momento del debut de la enfermedad (43 meses) vs 63 meses de aquellos que no tenían estos síntomas en la presentación inicial. La anemia fue otro de los factores estudiados en relación a supervivencia global. Pacientes con Hb > 10 g/dL tuvieron una supervivencia global de 56 meses vs 38 meses de aquellos pacientes con Hb < 10 g/dL ($p = 0.051$).

Discusión

En la población estudiada el LDCGB representa el 64% de los casos, seguido del linfoma folicular con un 16%. Este hallazgo es similar a los reportados en

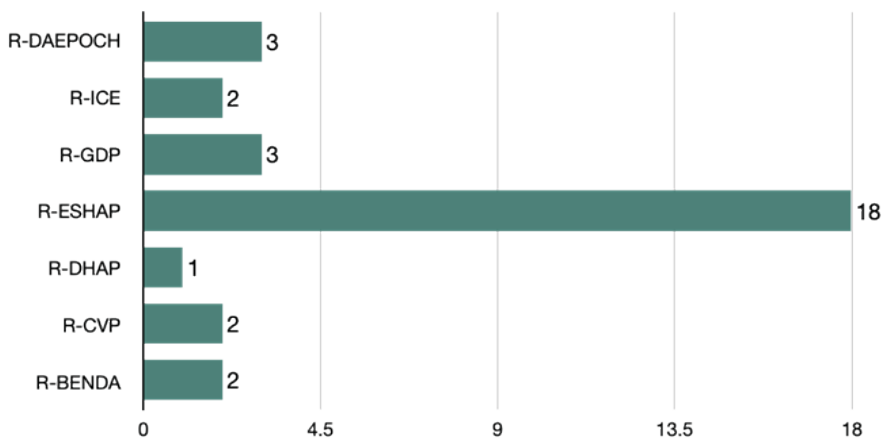
países de la región. En México, Hernández-Ruiz et al describieron un 64% de pacientes con LDCGB en una corte de 545 pacientes, seguido en frecuencia del linfoma folicular con 18% de los casos⁽⁵⁾. En un estudio realizado en Ecuador se describe una distribución similar con 64% de pacientes con LDCGB y 12% con linfoma folicular, siendo estas 2 estirpes las más frecuentemente diagnosticadas⁽⁶⁾.

En nuestro estudio la distribución por sexo es bastante similar, con discreto predominio en hombres (53%) vs mujeres (47%). Esto es similar a las estadísticas reportadas en Estados Unidos en 2022, donde un 55% de los pacientes diagnosticados con LNH son hombres⁽⁷⁾. De igual forma, un reciente estudio sueco encontró un predominio en hombres, con el 56% de casos reportados entre 2007 a 2019⁽⁸⁾. A nivel latinoamericano, también se ha descrito mayor prevalencia en hombres, con un promedio de 51% de casos diagnosticados⁽⁹⁾.

Comparado con la estadística nacional, el único estudio publicado con datos locales es de 2022, donde se analizaron características de pacientes con LDCGB y linfoma folicular, encontrando un ligero predominio en hombres (56% de los casos)⁽⁴⁾.

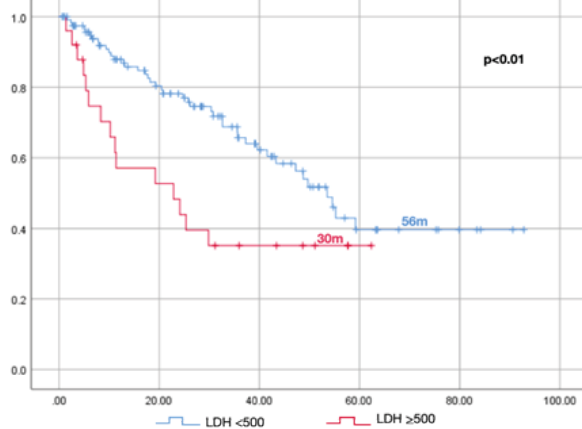
La edad al momento de diagnóstico fue en promedio de 59 años (DE: 15.9). Álvarez-Alvarado et

Gráfica 3. Esquemas de segunda línea utilizados en pacientes con Linfoma Difuso de Células B Grandes en el CHDrAAM. 2015-2021



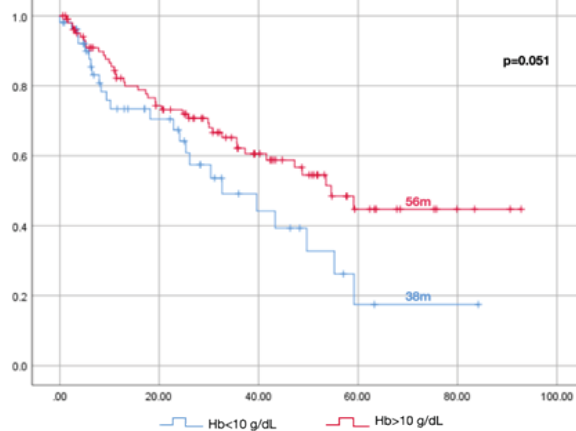
Fuente: Base de datos del estudio sobre Características de Pacientes con Linfoma no Hodgkin de Células B en el CHDrAAM. 2015-2021

Gráfica 4. Supervivencia acumulada de pacientes con Linfomas no Hodgkin de Células B según valores de LDH

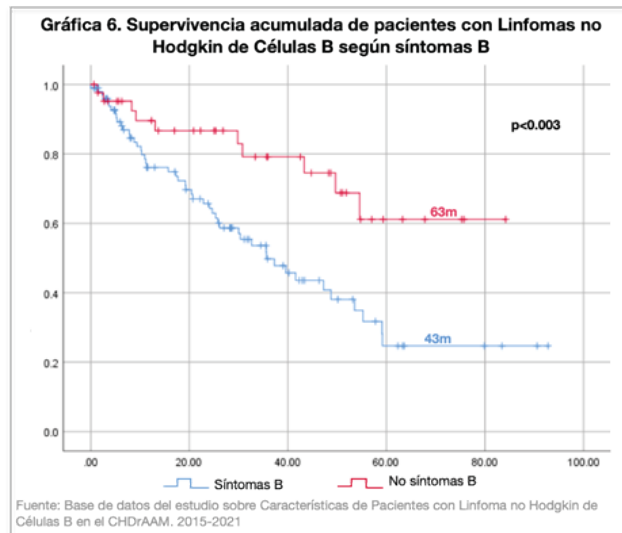


Fuente: Base de datos del estudio sobre Características de Pacientes con Linfoma no Hodgkin de Células B en el CHDrAAM. 2015-2021

Gráfica 5. Supervivencia acumulada de pacientes con Linfomas no Hodgkin de Células B según valores de hemoglobina



Fuente: Base de datos del estudio sobre Características de Pacientes con Linfoma no Hodgkin de Células B en el CHDrAAM. 2015-2021



al describen una media de presentación en la población panameña de 57.6 años. En los hombres la media fue de 55 años vs 63 años en las mujeres ($p < 0.05$). Estos hallazgos son similares a los descritos en México, Colombia y Estados Unidos, que reportan edades promedio de presentación de 59, 60 y 67 años respectivamente^(1,10,11).

Al estratificar por grupo etario, la incidencia es directamente proporcional a la edad del paciente, con el mayor porcentaje en el grupo entre 57 a 66 años (28%). El 55% de los pacientes ($n=107$) tenían más de 60 años, dato similar al reportado en múltiples estudios, con evidencia de que después de los 60 años el riesgo de padecer la enfermedad aumenta hasta 20 veces⁽¹²⁾. Hallazgo similar también se describe en Estados Unidos, donde más del 55% de los pacientes tiene una edad promedio de >60 años al momento del diagnóstico⁽¹⁾.

La estadificación al momento del diagnóstico mostró que el 74% de los pacientes debutaron en estados tardíos (III y IV), en contraste con el resultado descrito por Prakash et al, quienes en su serie describieron sólo un 47% de pacientes que debutaron en estos estadios⁽¹³⁾. De igual forma, en comparación con un país de la región (México), Hernández et al reportaron que un 55% de pacientes que debutaron en etapas avanzadas⁽¹⁴⁾. En el CHDrAAM el estadiaje y reestadiaje de los pacientes se basa en la tomografía, ya que institucionalmente no se tiene acceso a PET/CT al momento del diagnóstico. Se solicita mediante aprobación especial para estadiaje final. El ET sólo está disponible previa aprobación especial, para estadificación al final, tomando en cuenta la demora

en la aprobación formal. Pocas veces es posible programar los CT interinos a tiempo, por lo que resulta complicado detectar refractariedad a tiempo.

El 70% de nuestros pacientes presentó síntomas B al debut de la enfermedad, dato que contrasta con el 23.5% reportado por Hernández en México⁽¹⁴⁾. Probablemente esto se deba a que la mayor parte de los pacientes se presentan con enfermedad avanzada, debido a retrasos en el diagnóstico y referencia oportuna desde primer nivel de atención, además de los retrasos en la realización de biopsias óptimas

El Ki-67 es un antígeno nuclear expresado en células en proliferación. En el estudio encontramos una relación significativa entre niveles elevados de este antígeno y la probabilidad de recaída en pacientes con LDCBG. Este hallazgo fue descrito igualmente por Yoon et al, quienes demostraron que los pacientes con Ki-67 elevado tenían mayor tasa de recaída que aquéllos con valores inferiores⁽¹⁵⁾.

Encontramos que, entre nuestros pacientes con VIH, el linfoma de Burkitt representa la neoplasia más frecuente con un 73% de los casos. Esto contrasta con la estadística internacional, donde el LDCBG representa aproximadamente el 60-70% de los casos y el Burkitt un 30-35% de casos^(16,17). No pudimos obtener el recuento de CD4 de estos pacientes ni su adherencia al tratamiento, por lo cual resulta complicado inferir asociaciones.

Los valores elevados de LDH están bien descritos como factores de mal pronóstico en pacientes con enfermedades linfoproliferativas. Desde la década de los 80 ya se había demostrado su relación con probabilidad de recaída y mortalidad^(18,19). Sin

embargo, no teníamos estudios nacionales y regionales recientes que constataran esta realidad.

La anemia es otro de los factores evaluados en relación a la sobrevida global. Esta descrita de manera intermitente como factor de mal pronóstico. Los pacientes con Hb <10 g/dL tuvieron menor sobrevida global en comparación a aquéllos con valores >10 g/dL. Este resultado es similar al descrito por Matsumoto et al en un estudio publicado en 2018⁽²⁰⁾. Este estudio tiene las múltiples limitaciones asociadas a un diseño retrospectivo. A pesar que se incluyeron pacientes de un único centro hospitalario, éste

es el más grande a nivel nacional y donde se trata el mayor porcentaje de la población. Éste es el primer estudio que evalúa a detalle las características nacionales con el objetivo de conocer la realidad de nuestra población.

Podemos concluir que las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con LNH de células B en Panamá son similares a las descritas en la región. Típicamente se presenta en formas avanzadas de la enfermedad, por lo cual las tasas de respuesta al tratamiento son menores, con mayor probabilidad de recaída.

Contribución de los autores: Todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.

Conflictos de interés: Ana Cooke declara haber recibido honorarios por conferencias por parte de Roche y Janssen. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci (Basel)*. 2021 Jan 30;9(1):5. doi: 10.3390/medsci9010005
2. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2012;380(9844):848-857
3. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, Patmore R, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2015;112(9):1575-1584
4. Álvarez-Alvarado AM, López-Barquero A, Buitrón N, Quiel D, Cumba T, Matos C, Vasallo R, Torselli S. Análisis de la incidencia del linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular en tres países de América Central y el Caribe (República Dominicana, Guatemala y Panamá). *Hematol Méx*. 2022; 23 (3): 131-145.
5. Hernandez E, Alvarado-Ibarra M, Lien-Chang LE, et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of Non-Hodgkin Lymphoma in Mexico. *World J Oncol*. 2021 Feb;12(1):28-33. doi: 10.14740/wjon1351.
6. Vite, L. Linfoma no Hodgkin: perfil clínico, epidemiológico y sus complicaciones en pacientes adultos mayores atendidos en Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" periodo 2012-2015. 2017. Universidad de Guayaquil
7. American Cancer Society: Cancer Facts & Statistics (no date) American Cancer Society | Cancer Facts & Statistics.
8. Cecilia Radkiewicz, Johanna Borg Bruchfeld, Caroline Weibull et al. Sex Differences in Lymphoma Incidence and Excess Mortality By Subtype: A Comprehensive National Study. *Blood*. 2021;138 (Supplement 1): 2534. ISSN 0006-4971. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-146604>

9. Perry AM, Diebold J, Nathwani BN et al. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematologica*. 2016 Oct;101(10):1244-1250. doi: 10.3324/haematol.2016.148809
10. Hernandez-Ruiz E, Alvarado-Ibarra M, Juan Lien-Chang LE, et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of Non-Hodgkin Lymphoma in Mexico. *World J Oncol*. 2021 Feb;12(1):28-33. doi: 10.14740/wjon1351
11. Cuenta de Alto Costo. Consenso basado en evidencia. Indicadores de gestión del riesgo en pacientes con linfoma No Hodgkin y linfoma Hodgkin en Colombia [En línea]. 2018. 1-114
12. Leukemia and Lymphoma Society. Non-Hodgkin Lymphoma. 2017. Disponible en: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/nhl.pdf
13. Prakash G, Sharma A, Raina V, et al. B cell non-Hodgkin's lymphoma: Experience from a tertiary care cancer center. *Ann Hematol*. 2012 Oct;91(10):1603-11. doi: 10.1007/s00277-012-1491-5
14. Hernandez E, Alvarado-Ibarra M, Lien-Chang LE et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of Non-Hodgkin Lymphoma in Mexico. *World J Oncol*. 2021 Feb;12(1):28-33. doi: 10.14740/wjon1351.
15. Yoon DH, Choi DR, Ahn HJ et al. Ki-67 expression as a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP. *Eur J Haematol*. 2010 Aug;85(2):149-57. doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01467.x
16. Alderuccio JP, Olszewski AJ, Evens AM et al. HIV-associated Burkitt lymphoma: outcomes from a US-UK collaborative analysis. *Blood Adv*. 2021 Jul 27;5(14):2852-2862. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004458.
17. Mantina H, Wiggill TM, Carmona S et al. Characterization of Lymphomas in a high prevalence HIV setting. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Apr;53(5):656-60. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181bf5544. Erratum in: *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Jun;54(2):221.
18. Cowan RA, Jones M, Harris M, Steward WP, Radford JA, Wagstaff J, Deakin DP, Crowther D. Prognostic factors in high and intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*. 1989 Feb;59(2):276-82. doi: 10.1038/bjc.1989.57.
19. Qi J, Gu C, Wang W, Xiang M, Chen X, Fu J. Elevated Lactate Dehydrogenase Levels Display a Poor Prognostic Factor for Non-Hodgkin's Lymphoma in Intensive Care Unit: An Analysis of the MIMIC-III Database Combined With External Validation. *Front Oncol*. 2021 Oct 28;11:753712. doi: 10.3389/fonc.2021.753712.
20. Matsumoto K, Fujisawa S, Ando T et al. Anemia Associated with Worse Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: A Single-Center Retrospective Study. *Turk J Haematol*. 2018 Aug 3;35(3):181-184. doi: 10.4274/tjh.2017.0437.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.