

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO

**“LINFOMA NO HODGKIN ASOCIADO A SÍNDROME DE
INMUNODEFICIENCIA HUMANA. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL
JUÁREZ DE MÉXICO 1998-2006”**

TESIS DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA PRESENTA:

DR. GABRIEL ALEJANDRO SÁNCHEZ MARÍN

MÉXICO DF. MAYO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIDADES Y ASESORES

Dr. Alejandro Treviño Becerra.

Director de Investigación y Enseñanza HJM.

Dr. Luis Delgado Reyes.

Jefe de la División de Enseñanza HJM.

Dr. José Manuel Conde Mercado.

Jefe del Curso Universitario de Especialidad en Medicina Interna HJM.

Dr. Jorge Cruz Rico.

Asesor de Tesis.

Jefe del servicio de Hematología HJM.

Dr. José Salud Maldonado Saldaña.

Asesor de Tesis.

Profesor adjunto al Curso Universitario de Medicina Interna HJM.

Médico adscrito al servicio de Medicina Interna HJM.

AGRADECIMIENTOS

A MEXICO Y SU SISTEMA NACIONAL DE SALUD. Por su infraestructura.

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO. Por ser la base de mi formación.

A MIS PADRES. Por su amor y apoyo incondicional.

A MIS PROFESORES. Por su conocimiento y experiencia compartidos.

A LOS PACIENTES. Por ser el sustrato del conocimiento.

A TODOS LOS QUE HAN CONTRIBUIDO AL DESARROLLO DE LA MEDICINA INTERNA EN EL MUNDO Y A TRAVES DE LA HISTORIA. Por generar el conocimiento.

DEDICATORIA

ÍNDICE

<i>APARTADO</i>	<i>PAGINA (S)</i>
AUTORIDADES Y ASESORES	2
AGRADECIMIENTOS	3
DEDICATORIA	4
ÍNDICE	5
MARCO TEORICO	6-22
OBJETIVOS Y DISEÑO DEL ESTUDIO	23
MATERIAL Y METODOS	24-25
RESULTADOS	26-31
DISCUSIÓN	32-36
CONCLUSIONES	37-38
BIBLIOGRAFÍA	39-41

MARCO TEORICO

LINFOMAS NO HODGKIN

Los Linfomas No Hodgkin (LNH) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides originadas de linfocitos B o T en alguna de sus etapas de diferenciación, lo que determina sus características citogenéticas, capacidad de diseminación, localización nodal o extranodal, curso clínico y pronóstico (1).

Los LNH constituyen una de las primeras causas de morbi-mortalidad por cáncer en el mundo. En Estados Unidos (EU) representan el 4-5 % de los casos nuevos, y la 5ª causa de muerte por cáncer, así como la segunda neoplasia más creciente en términos de mortalidad. Se estima que en 2004 ocurrieron 54,370 casos con 19,450 defunciones (2). El riesgo estimado de padecer LNH a lo largo de la vida para la población en general es de 2.08%. El LNH es más común en hombres, con una incidencia de 19.2/ 100 000 comparada con 12.2/ 100, 000 en mujeres. La incidencia en raza blanca es de 15.9 /100, 000 habitantes comparada a 12 / 100, 000 en afro-americanos y es aún más baja en asiáticos. La edad media al momento del diagnóstico es 65 años y su incidencia se incrementa gradualmente con un pico máximo en el grupo de 80-84 años (3,4). La incidencia del LNH sufre variaciones en el ámbito mundial, las tasas más altas se reportan en EU, Europa y Australia y las más bajas en Asia (2).

La incidencia de LNH ha aumentado gradualmente en los últimos 50 años. Este aumento ha ocurrido principalmente en linfomas de alto grado. La incidencia de enfermedad extranodal ha aumentado más rápidamente que la enfermedad nodal,

mientras que la incidencia de LNH primario del sistema nervioso central (SNC) aumentó más de 10 veces en los EU entre 1973 y 1992. Este aumento es multifactorial y entre otras causas se atribuye a la epidemia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), mayor exposición a carcinógenos, mejora en los métodos diagnósticos y aumento en la expectativa de vida (3).

En México, el Registro Histopatológico de Neoplasias de 2002, reporta al LNH como la quinta causa de morbilidad, representando el 5.27% (5681 casos) y la novena causa de mortalidad con un 3% del total (1760 defunciones). La distribución por sexos fue muy semejante con un ligero predominio en hombres y el grupo más afectado fue el de 70 y más años (5).

La incidencia de los LNH ha crecido al doble en las últimas 2 décadas en los EU y otros países occidentales. Mientras que la mejora en los sistemas de reporte de casos, los cambios en la clasificación del linfoma y el aumento de casos relacionados a SIDA, han contribuido al alarmante aumento en la incidencia de la enfermedad, se estima que estos factores son responsable de solo el 50% del aumento en la incidencia observada. El reconocimiento de los factores etiológicos y su rol en la patogenia de esta enfermedad constituyen aspectos críticos en la prevención y el tratamiento. Evidencias actuales sugieren que los factores o condiciones que precipitan tanto estimulación antigénica crónica o inmunosupresión, generan un medio propicio para el desarrollo del LNH. Se observan altos porcentajes de linfoma en pacientes con enfermedades autoinmunes, transplantes de órganos e inmunodeficiencias primarias o adquiridas. La radiación ultravioleta que previamente demostró tener un efecto inmunosupresor, es

considera ahora como un posible factor de riesgo (6). Varios patógenos han sido asociados a un mayor riesgo de LNH, incluyendo el virus Epstein-Barr (7), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (8), *Helicobacter pylori* (9), hepatitis C y virus simiano 40. No se encuentra aún bien establecido, pero se considera que estos agentes puede ser responsables de alguno(s) de los siguientes mecanismos: a) mutaciones genéticas específicas que inician el crecimiento tumoral, b) estimulación antigénica que conduce a proliferación de células B y a un potencial aumento en la posibilidad de errores durante la replicación celular, o c) inmunosupresión, promoviendo de ésta forma el crecimiento tumoral. Otros factores exógenos que han sido implicados en la linfomagénesis son la exposición a agentes químicos y agricultura, tintes de pelo y transfusiones sanguíneas (2,6).

Los LNH surgen de una proliferación maligna de linfocitos B ó T durante alguna de sus etapas de diferenciación, correspondiendo en un porcentaje de 85-90% a células B. Históricamente han sido empleados diferentes sistemas de clasificación. En 1982 un sistema conocido como International Working Formulation, fue desarrollado por el Instituto Nacional del Cáncer de EU para facilitar la estandarización de la clasificación del LNH. Este sistema divide al LNH en 3 grandes grupos (bajo, intermedio y alto grado) basado en su curso clínico. Los subtipos de éstos 3 grandes grupos, son clasificados en base a características morfológicas. Fue un sistema ampliamente aceptado y aún en la actualidad algunos grupos lo siguen empleando. (Tabla 1).

La continua evolución en la clasificación del LNH, condujo a la clasificación de la REAL (Revised European-American Lymphoma) en 1994. En éste sistema los tumores se caracterizaron de acuerdo a su morfología, inmunofenotipo, características

genéticas, contraparte normal postulada y características clínicas. Por último y posterior a ella, surgió la más reciente clasificación de las neoplasias linfoides, la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que toma en cuenta los principios de la REAL y pretende ser adoptada como estándar internacional (Tabla 2) (10)

Tabla 1. Clasificación del LNH: International Working Formulation.

Categoría y subtipo	Frecuencia (%)	Edad media (años)
Bajo grado		
A. Linfocítico de células pequeñas consistente con leucemia linfocítica crónica	4	60
B. Folicular con predominio de células pequeñas hendidas	26	54
C. Folicular mixto de células pequeñas hendidas y células grandes	9	56
Grado Intermedio		
D. Folicular de células grandes	4	55
E. Difuso de células pequeñas hendidas	8	58
F. Difuso mixto de células grandes y pequeñas	7	58
G. Difuso de células grandes	22	57
Alto Grado		
H. Inmunoblástico de células grandes	9	51
I. Linfoblástico	5	17
J. Células pequeñas no hendidas	6	30
Burkitt		
No Burkitt		

Tabla 2. Clasificación de neoplasias linfoides: OMS.

Neoplasias de Células B	Neoplasias de Células T
Neoplasias de precursor de célula B	Neoplasias de precursor de célula T
Leucemia/linfoma linfoblástico de precursor B	Leucemia/linfoma linfoblástico de precursor T
Neoplasias de células B maduras	Neoplasias de células T maduras
LLC/LLCP de célula B	LPL de células T
Leucemia prolinfocítica de células B	LLG de células T
Linfoma linfoplasmocítico	Leucemia de células NK
Linfoma de la zona marginal esplénica B	LLA de células T (HTLV-1)
Leucemia de células peludas	Linfoma extranodal T/NK tipo nasal
Mieloma de células plasmáticas/plasmocitoma	Linfoma intestinal T tipo enteropatía
Linfoma extranodal de la zona marginal B tipo MALT	Linfoma hepatoesplénico / de células T
Linfoma nodal de la zona marginal B	Linfoma T, tipo paniculitis subcutanea
Linfoma folicular	Micosis fungoide / Síndrome de Sezary
Linfoma de células del manto	LACG cutáneo primario
Linfoma difuso de células grandes B, subtipo mediastinal (timico) intravascular, derrame primario	Linfoma periférico T no especificado
Linfoma de Burkitt	Linfoma angioinmunoblástico de célula T

	LACG sistémico (tipo T y célula nula)
LLC: leucemia linfocítica crónica.	LLG: leucemia linfocítica granular.
LLCP: leucemia linfocítica de células pequeñas.	LLA: leucemia/linfoma del adulto.
MALT: tejido linfoide asociado a mucosas.	LACG: linfoma anaplásico de células grandes.
LPL: leucemia prolinfocítica.	

Los LNH pueden ser divididos en 3 grupos clínicos basados en la historia natural de la enfermedad no tratada: indolentes (bajo grado), agresivos (grado intermedio) y altamente agresivos (alto grado). Casi la mitad de todos los LNH diagnosticados son de tipo indolente, de los cuales el linfoma folicular comprende aproximadamente el 50%. La mayoría de éstos pacientes con linfoma folicular son mayores de 50 años y se presentan con enfermedad diseminada al tiempo del diagnóstico. El linfoma difuso de células grandes B es el tipo más común de los LNH agresivos, representando aproximadamente el 75% de casos. Los LNH altamente agresivos incluyen la leucemia/linfoma linfoblástica de precursor B, la leucemia/linfoma linfoblástica de precursor T y el linfoma de Burkitt. Estos linfomas a menudo se presentan en etapas muy diseminadas, con afectación de sangre periférica, médula ósea y SNC (10).

La adecuada etapificación previa al inicio de la terapia es muy importante por varias razones: proporciona una estimación del pronóstico, orienta en la selección de un tratamiento apropiado y establece un punto preciso de referencia que permite una adecuada estimación de la respuesta al tratamiento. El sistema Ann Arbor, originalmente desarrollado para enfermedad de Hodgkin, es el comúnmente empleado para la etapificación del LNH (Tabla 3) (11).

Tabla 3. Sistema de etapificación Ann Arbor.

Etapa	Descripción
I	Afectación localizada de una sola región linfática, sitio u órgano extralinfático
II	Dos o más regiones linfáticas del mismo lado del diafragma, o afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático y una o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma

III	Afectación de cadenas ganglionares en ambos lados del diafragma, que puede acompañarse por afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático o por afectación del bazo
IV	Afectación difusa o multifocal de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos con o sin afectación ganglionar

A cada etapa se agregan los siguientes sufijos:

A: sin presencia de síntomas B.

B: presencia de síntomas B (pérdida de peso >10% en los 6 meses anteriores, fiebre inexplicada >38 grados y diaforesis nocturna).

E: afectación de sitio u órgano extralinfático.

S: afectación del bazo.

El pronóstico de los pacientes con LNH depende principalmente del tipo histológico y etapa. Los LNH de bajo grado tienen un pronóstico relativamente bueno con una mediana de supervivencia de hasta 10 años, pero son raramente curables en etapas avanzadas y la recaída es frecuente. Los LNH de grado intermedio pueden ser fatales en meses si no son tratados. La gran mayoría de pacientes con enfermedad limitada y un subgrupo de enfermedad avanzada pueden ser curados con quimioterapia de combinación. El promedio de supervivencia a 6 años posterior a quimioterapia va del 40-46%. Los LNH de alto grado progresan rápidamente y son fatales en pocas semanas si no son tratados, generalmente responden bien a la quimioterapia con remisiones completas en un 85% (10).

No obstante la histología y etapa clínica, existe una marcada variabilidad en el pronóstico de cada caso, por lo que se emplea un modelo predictivo creado por Shipp et al (12), basado en las características clínicas previas al tratamiento, conocido como IPI (Índice Pronóstico Internacional) (Tabla 4).

Tabla 4. Índice Pronóstico Internacional para LNH.

Factor Pronóstico
Edad (≤ 60 años vs > 60 años)
Estado funcional (ECOG 0-1 vs 2-4)
DHL sérica ($\leq 1X$ valor normal vs $> 1X$ valor normal)
Etapa (I-II vs III-IV)
Afectación extranodal (≤ 1 sitio vs > 1 sitio)

En base al número de factores desfavorables, los pacientes se clasifican en 4 categorías pronósticas:

Riesgo bajo (0-1 factores, con supervivencia a 5 años del 73%).

Riesgo intermedio-bajo (2 factores, con supervivencia a 5 años del 51%).

Riesgo intermedio-alto (3 factores, con supervivencia a 5 años del 43%).

Riesgo alto (4-5 factores, con supervivencia a 5 años del 26%).

Otros factores que pueden ser relacionados con el pronóstico incluyen variables serológicas como nivel de β_2 -microglobulina, expresión de Ki 67, anormalidades de cariotipo, expresión de moléculas de adhesión y algunos oncogenes (10,11).

La elección del tratamiento en los pacientes con LNH depende del subtipo histológico, etapa, características inmunogenéticas e historia clínica de la enfermedad. Los LNH generalmente responden a la mayoría de las modalidades de tratamiento, incluyendo la radioterapia, quimioterapia sola o de combinación, inmunoterapia o radioinmunoterapia. El tratamiento comúnmente involucra la combinación de esas modalidades. Las opiniones son razonablemente uniformes en relación a la elección del tratamiento en la mayoría de las situaciones, sin embargo existen algunas variaciones en la elección de los agentes usados, así como la duración y dosis de tratamiento. La cirugía es útil en situaciones seleccionadas, principalmente para establecer el diagnóstico mediante biopsia excisional. Debido a que el LNH es una enfermedad sistémica, la resección de sitios de enfermedad se emplea solo en casos seleccionados como los linfomas gastrointestinales. La radioterapia se emplea principalmente en

enfermedad localizada, como terapia de consolidación en enfermedad avanzada o paliación de síntomas. La quimioterapia de combinación basada en doxorubicina constituye la principal modalidad de tratamiento, particularmente en linfomas agresivos como el difuso de células grandes. En linfomas indolentes tales como el folicular, el uso de terapia monoclonal y radioinmunoterapia es el estándar, principalmente en el curso temprano de la enfermedad (11).

LNH ASOCIADO A SIDA

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue reconocido como patógeno humano hace ya más de 20 años. La consecuencia de la infección por VIH es la destrucción progresiva del sistema inmune culminando en el diagnóstico de SIDA. Cifras de la OMS, estimaron que para finales del siglo anterior murieron en el mundo 18.8 millones de personas por ésta enfermedad, y una cifra adicional de 34.4 millones de personas se encontraban infectadas a nivel mundial (13).

El SIDA, llamó la atención por primera vez en 1981, con el primer reporte de un caso de neumonía por *Pneumocystis carinii* (ahora conocido como *P. jirovecci*) en un hombre homosexual de Los Angeles. Estos reportes fueron rápidamente seguidos por descripciones de sarcoma de Kaposi en grupos de pacientes similares. Más tarde, siguieron reportes de infecciones oportunistas y casos aislados de LNH de alto grado de células B, tanto a nivel cerebral como sistémicos. En 1985 y posterior a la publicación de una serie de 90 hombres homosexuales con LNH y SIDA (14,15), el LNH-B de alto

grado, fue incluido junto con el sarcoma de Kaposi como entidad definitoria de SIDA por el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de los EU. En África, particularmente en la región Sub-Sahariana, donde existe el mayor número de casos de infección por VIH, el LNH relacionado a SIDA constituye una creciente causa de morbi-mortalidad. En esa región y al igual que en los países en desarrollo, el diagnóstico y manejo de LNH relacionado a SIDA, constituye un reto y plantea grandes problemas para los clínicos dado el entorno de extrema pobreza. Estos problemas incluyen el acceso a terapia antirretroviral altamente activa (HAART), drogas para la prevención y tratamiento de infecciones oportunistas, acceso a quimioterapia y disponibilidad de terapias de soporte para la misma (16).

Terapia Antirretroviral Altamente Activa (HAART)

La introducción de la terapia HAART a los países desarrollados durante la mitad de la década de los 90's, ha alterado la historia natural de la infección por VIH, y resultó en una caída en la incidencia tanto de infecciones oportunistas como neoplasias relacionadas al SIDA.

El desarrollo de las terapias antirretrovirales efectivas, comenzó con la introducción de los inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa, el primero de ellos la zidovudina en 1987. A partir de entonces, han sido 4 nuevas clases de agentes antirretrovirales: inhibidores de proteasa (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, lopinavir, atazanavir, tipranavir, fosamprenavir, amprenavir), inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos (nevirapina, delaviridina, efavirenz), inhibidor

nucleótido de transcriptasa inversa (tenofovir) e inhibidores de fusión (enfuvirtide). La introducción de las 2 primeras clases en los 90's, condujo al empleo de la terapia HAART. El uso de HAART ha tenido un enorme impacto en el tratamiento del VIH en términos de supervivencia global, incidencia de infecciones oportunistas y calidad de vida. En estudios aleatorizados la terapia HAART ha demostrado un dramático descenso en la morbi-mortalidad en infección por VIH (17). Sin embargo, solo 1 millón de los 42 millones estimados de personas infectadas por el VIH a nivel mundial reciben terapia HAART, ya que la mayor parte de los afectados viven en países en desarrollo. Para la neoplasia más común asociada a SIDA, el sarcoma de Kaposi, el empleo de HAART constituye una terapia efectiva, mientras que en el caso del linfoma su efecto es más controversial (15,18). En la era precedente a la introducción de HAART, el LNH representaba la segunda causa de cáncer asociado a SIDA, solo después del sarcoma de Kaposi. Estudios recientes han reforzado las diferencias epidemiológicas entre el LNH asociado a SIDA y el sarcoma de Kaposi, al notar una sorprendente reducción en la incidencia de éste último en los pacientes tratados con HAART; mientras que la frecuencia de los LNH se ha mantenido igual no obstante el empleo de la misma, esta situación obliga a la conducción de nuevos estudios epidemiológicos (19).

Epidemiología del LNH asociado a SIDA

En tiempos recientes, el campo de los LNH relacionados con SIDA ha sido influenciado por nuevos conocimientos. Primero, estudios biológicos han conducido a la identificación de nuevos tipos clinicopatológicos de linfomas asociados a SIDA que

previamente no eran reconocidos. Segundo, se sabe ahora que los individuos infectados por VIH tienen una mayor incidencia de enfermedad de Hodgkin, adicionalmente al LNH, y que esta forma de enfermedad es biológicamente distinta de la del huésped inmunocompetente. Finalmente, la introducción de la terapia HAART ha modificado sustancialmente el enfoque de los LNH asociados a SIDA (20).

En los países desarrollados el LNH sistémico representa del 3-4% de las entidades primarias definitorias de SIDA, mientras que aproximadamente el 5% de los individuos seropositivos a VIH desarrollaran un LNH sistémico como diagnóstico secundario después de otra condición definitoria de SIDA. El riesgo de desarrollar LNH después del diagnóstico de SIDA aumenta 165 veces en los primeros 3 años y medio, y existe un aumento en el riesgo relativo para el desarrollo de todos los subtipos de LNH, siendo de 14 para los de bajo grado y >300 para los de alto grado (21,22).

Dada la conocida asociación entre LNH con inmunosupresión congénita o adquirida, el aumento en la incidencia de LNH en pacientes con VIH no debe ser sorprendente. Estudios en la era pre-HAART reportaron que la incidencia de LNH en pacientes seropositivos fue de 60-200 veces mayor que en población VIH negativa, y el riesgo relativo fue aún mayor en linfomas cerebrales primarios. Ha ocurrido una significativa reducción en la incidencia tanto de sarcoma de Kaposi y linfoma cerebral primario posterior a la introducción de HAART, lo cual se piensa es secundario a la reconstitución inmune producida por la terapia HAART (15, 23). En contraste, el efecto de HAART en el LNH sistémico es menos claro, aunque algunos estudios de cohorte sugieren una modesta pero no significativa disminución en su incidencia (24). Un meta-

análisis internacional de 20 estudios de cohorte que comparó las incidencias de 1992-96 y 1997-99, reportó una reducción global en la incidencia tanto del linfoma cerebral primario (tasa 0.42) y linfoma inmunoblástico (tasa 0.57) pero no en el linfoma de Burkitt (tasa 1.18). Por otra parte, un estudio europeo de 1994-98, reportó un aumento en la incidencia de LNH como entidad definitoria de SIDA de 4-16% (25,26).

Predictores de LNH asociado a SIDA.

Un estudio de cohorte de 7840 pacientes VIH positivos, identificó mediante análisis multivariado 3 factores asociados significativamente con el desarrollo de LNH sistémico: edad, cuenta de células CD4 y el no empleo previo de HAART (18). A medida que la cuenta de CD4 cae, el desarrollo de LNH es más probable, y esto puede explicar el descenso en la incidencia de LNH desde la introducción de la terapia HAART. Parece que la restauración inmune que acompaña al uso de la terapia HAART protege contra el desarrollo de LNH relacionado a VIH. La actualización de este estudio con 9621 pacientes descubrió que el uso de HAART protege contra el desarrollo del LNH. Además la terapia HAART basada en inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos, fue tan protectora como aquella basada en inhibidores de proteasa, y éste efecto fue significativamente mayor que el empleo de análogos de nucleósidos solos o no empleo de antiretrovirales ($p < 0.001$) (24).

Conducta Biológica del LNH asociado a SIDA

Más del 90% de los LNH asociados a SIDA son tumores de alto grado de células B. La gran mayoría comprenden 2 principales categorías histológicas: linfoma de células pequeñas no hendidas que incluye linfoma de Burkitt clásico y linfoma de Burkitt-like (40%); y linfoma difuso de células grandes que incluye al linfoma de células grandes no hendidas (25%), linfoma plasmocitoide inmunoblástico (25%) y linfoma anaplásico de células grandes CD30+. Los linfomas de células T, rara vez ocurren en estos pacientes y en la mayoría de casos se presentan como lesiones cutáneas (27).

Existe un número de diferencias entre los LNH sistémicos relacionados a SIDA y aquellos de la población VIH negativa, que incluyen:

- I. Presentación en etapas avanzadas con síntomas B.
- II. Afectación extranodal, de médula ósea y leptomenígea. El sitio más común de afectación extranodal es el tracto gastrointestinal, particularmente el intestino delgado, estómago, región perianal y anillo de Waldeyer. Otros sitios frecuentemente afectados son hígado (25%), médula ósea (20%) y SNC (15%). La enfermedad leptomenígea se presenta al diagnóstico en 3-10% y se asocia significativamente con el linfoma de Burkitt, afectación de médula ósea, paraespinal o paranasal.
- III. Diferenciación plasmocelular.
- IV. Asociación con virus Epstein-Barr. (14,15).

Un número de series que han comparado las características del LNH-asociado a SIDA en la era pre-HAART con aquellas de la era post-HAART, no reportan diferencias entre los 2 grupos con respecto a etapa de presentación, presencia de síntomas B, afectación de médula ósea y estado funcional (18). Un estudio francés de 145 casos reportó resultados similares, sin diferencias significativas en cuanto a presentación, sexo, etapa, histología, elevación de deshidrogenasa láctica (DHL) y enfermedad extranodal (28).

Tratamiento del LNH asociado a SIDA

La quimioterapia de combinación constituye la modalidad óptima de tratamiento para los pacientes con LNH asociado a SIDA, ya que por lo general en el momento de la presentación, existe enfermedad diseminada o afectación extranodal. Actualmente se emplean esquemas de quimioterapia basados en ciclofosfamida como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), m-BACOD (metotrexate, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, dexametasona), ACVBP (doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina, prednisona), CDE (ciclofosfamida, doxorubicina, etoposido) y otros esquemas derivados con resultados semejantes, o bien, quimioterapia de infusión con CDE. A partir del advenimiento de la terapia HAART, con la cual se ha logrado una prolongación de la expectativa de vida, aunada al tratamiento profiláctico de infecciones oportunistas, actualmente estas 2 modalidades forman parte del tratamiento integral de los pacientes con LNH asociado a SIDA (14,15).

En la década de los 80's se emplearon esquemas de quimioterapia a dosis plenas solo en pacientes con lo más favorables factores pronósticos. Sin embargo, la marcada toxicidad, en particular la mielosupresión y el aumento en la incidencia de infecciones oportunistas, condujo a modificación de los esquemas estándar. El desarrollo subsecuente y la introducción de factores de crecimiento hematopoyético, permitió la introducción de esquemas más mielotóxicos, sin embargo persistió la conducta de emplear esquemas a dosis reducidas, o bien, la estratificación pronóstica que reservó el uso de esquemas a dosis plenas solo para pacientes con los mejores factores pronósticos.

Con el advenimiento de HAART, varios grupos comenzaron a combinar HAART con quimioterapia. La factibilidad de esta combinación fue formalmente explorada en el estudio AIDS Malignancy Consortium 005 (AMC 05), que comparó el uso de quimioterapia con CHOP a una dosis reducida (mCHOP) o dosis plena, con HAART concomitante (estavudina, lamivudina e indinavir) a todos los pacientes. No fue un estudio comparativo aleatorizado, sino más bien de 2 brazos de tratamiento sucesivos. Se reportaron respuestas globales para mCHOP y CHOP en dosis plenas de 60% y 57% respectivamente ($p=0.79$), aunque las respuestas completas fueron mejores en el brazo de CHOP a dosis plenas (48% vs 30%). No han sido reportados resultados a largo plazo para éstos pacientes. No hubo diferencias significativas en toxicidades grado 3 y 4 en ambos grupos. Las cifras de carga viral declinaron y la cuenta de CD4 aumentó significativamente no obstante el uso simultáneo de quimioterapia y solo se reportó un episodio de infección oportunista durante el estudio y seguimiento (29).

Estos resultados fueron apoyados por otro estudio que observó el efecto de HAART sobre la respuesta al tratamiento y sobrevida en pacientes tratados con CHOP. Este estudio encontró que los pacientes tratados con CHOP mas HAART tuvieron una mayor tasa de respuesta que aquellos tratados con CHOP solo (75% vs 34%; $p=0.003$). A través de análisis multivariado, el tratamiento con HAART fue un factor pronóstico independiente para respuesta completa y sobrevida global (30). Los autores sugieren que la adición de HAART a CHOP puede mejorar la eficacia de la quimioterapia y parece ser segura y efectiva. Otros estudios empleando CHOP con HAART han reportado tasa de respuestas de 47-75% con una mediana de sobrevida mayor a 27 meses y sobrevida global de 58% y 55% a 1 y 2 años respectivamente (31,32).

Existen en la actualidad datos preclínicos que sugieren que los esquemas de infusión de agentes citotóxicos pueden representar una ventaja terapéutica en comparación a los esquemas convencionales. Esto en relación a las respuestas observadas en el mieloma múltiple refractario y el cáncer de pulmón de células pequeñas mediante esquemas de infusión continua en comparación con esquemas convencionales. Se han investigado principalmente 2 esquemas de quimioterapia de infusión: CDE (ciclofosfamida, doxorubicina y etoposido) administrado en un curso continuo de 96 hrs y EPOCH (ciclofosfamida, doxorubicina, etoposido, vincristina y prednisona). Un estudio de la era pre-HAART reportó respuestas completas en 71% y parciales en 21%, con una mediana de sobrevida de 17.4 meses (15).

El Rituximab es un anticuerpo quimérico monoclonal dirigido contra CD20, una molécula de superficie específica de células B, involucrada en procesos de activación y

diferenciación y que está presente en las células B maduras y en casi todos los linfomas de células B. Los estudios en pacientes inmunocompetentes con linfoma difuso de células grandes B, han mostrado mejores resultados en aquellos pacientes que reciben rituximab. En base a estos resultados, y a que en el 60-70% de los LNH relacionados a SIDA son linfomas difusos de células grandes, ha sido investigada la adición de rituximab a quimioterapia (15). El estudio AMC 010 no encontró diferencia significativa entre rituximab mas CHOP vs CHOP solo para respuesta completa (57% vs 47%; $p=0.147$) o sobrevida global (139 semanas vs 110 semanas; $p=0.76$) (33). Actualmente corren otros estudios que investigan esta línea.

Factores Pronósticos en LNH asociado a SIDA

Las tasas de respuesta y sobrevida alcanzadas en la era post-HAART son muy cercanas a las observadas en la población general con LNH avanzado de alto grado. Mientras los factores pronósticos para sobrevida en la era pre-HAART fueron predominantemente inmunológicos (entidad previa definitoria de SIDA y cuenta de CD4), en un análisis más reciente, los factores pronósticos en LNH asociado a SIDA fueron muy parecidos a los de la población general, siendo el índice pronóstico internacional (IPI) de igual valor en ambos grupos (34). Un estudio reciente de factores pronósticos en la era post-HAART, confirma que un sistema preciso muy adecuado puede basarse únicamente en el IPI y la cuenta de CD4 (35).

Resultados en la era HAART

Los estudios actuales reportan mejores resultados en aquellos pacientes que han sido tratados en la era post-HAART. En un análisis del grupo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de pacientes tratados con CDE en infusión en la era pre y post-HAART, se reporta una mediana de sobrevida de 8.2 vs 17.8 meses con sobrevida a 1 año de 48% vs 55% a favor de los pacientes de la era post-HAART (36). Un estudio adicional, mostró mejoría en la sobrevida de pacientes tratados en la era post-HAART, con un aumento en la media de sobrevida de 3 a 16 meses (37). Además, las tasas reportadas de remisión completa para esquemas que usan la combinación de quimioterapia y HAART son del 48-92% y la sobrevida a 2 años de 48-60%.

La meta del tratamiento en la actualidad, consiste en lograr una remisión completa y no solo paliación. Sin embargo, aún en algunas series no ha habido cambio en las tasas de respuesta, y la mejoría de sobrevida puede estar en relación a una disminución de las muertes por infecciones oportunistas entre los pacientes que logran una remisión prolongada. No obstante lo anterior, estos hallazgos han conducido a un cambio en el enfoque, y consecuentemente a un abordaje más agresivo en el tratamiento actual de los LNH asociados a SIDA (15).

OBJETIVOS Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Los objetivos principales del estudio se definen en 4 puntos:

1. Conocer y reportar el comportamiento y evolución de los pacientes con LNH asociado a SIDA en el Hospital Juárez de México durante el periodo 1998-2006.

2. Comparar la conducta biológica de LNH asociado a SIDA en nuestra población, con la reportada a nivel mundial.

3. Identificar y proponer alternativas para una mejor atención de los pacientes con LNH relacionado a SIDA en el Hospital Juárez de México.

4. Generar una primera etapa de experiencia inicial, respecto al comportamiento del LNH relacionado a SIDA en la población del Hospital Juárez de México.

El presente se trata de un estudio original, retrospectivo, descriptivo, no experimental, de estudio de casos en una población específica.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes de pacientes adultos captados en el Hospital Juárez de México, durante el periodo comprendido de enero de 1998 a diciembre de 2006, con el diagnóstico de LNH asociado a SIDA.

Una vez verificada la certeza de los diagnósticos y disponibilidad de los expedientes, se captaron los datos mediante una hoja prediseñada para recolección de la información, que incluyó datos generales y bioquímicos del paciente, así como los datos específicos a evaluar del LNH y SIDA. En relación al LNH, los datos considerados fueron aquellos que reflejan el impacto y el comportamiento biológico de la enfermedad, traducidos como forma de presentación, etapa, subtipo histológico, respuesta a tratamiento, evolución clínica y pronóstico. En cuanto al SIDA, los datos fueron aquellos que reflejan el grado de inmunosupresión y que afectan el pronóstico en esta entidad, como son etapa de la enfermedad, cuenta de CD4, presencia de infecciones oportunistas y tratamiento con terapia HAART. Con estos datos, se procedió a establecer un marco de referencia y un banco de datos que fueron expresados en los resultados finales.

Los criterios de inclusión y exclusión considerados fueron los siguientes:

I. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes adultos con el diagnóstico histopatológico y etapificación completa de LNH y diagnóstico serológico confirmado para VIH.

Mayores de 18 años.

Sexo indistinto.

Estudios de laboratorio y gabinete completos para seguimiento y respuesta a tratamiento en LNH.

Estudios complementarios que sustenten la etapa clínica de la infección por VIH

Expedientes completos y con información clínica detallada de la evolución de los pacientes.

II. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Menores de 18 años.

Falta de confirmación histopatológica de LNH o serológica para VIH.

Ausencia de estudios complementarios que sustenten una correcta etapificación y seguimiento de los pacientes.

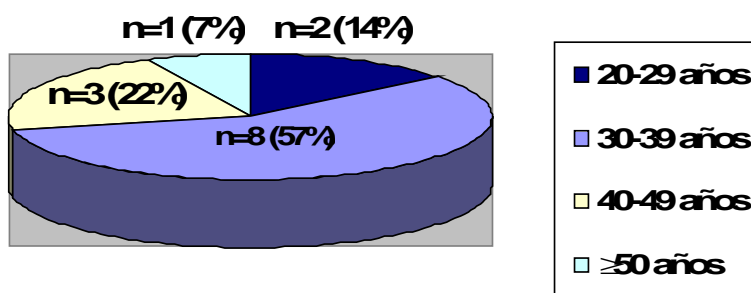
Expedientes incompletos.

Por último y dado que no se trata de un estudio comparativo sino descriptivo, los resultados fueron analizados en base a la fórmula porcentual para cada uno de los datos.

RESULTADOS

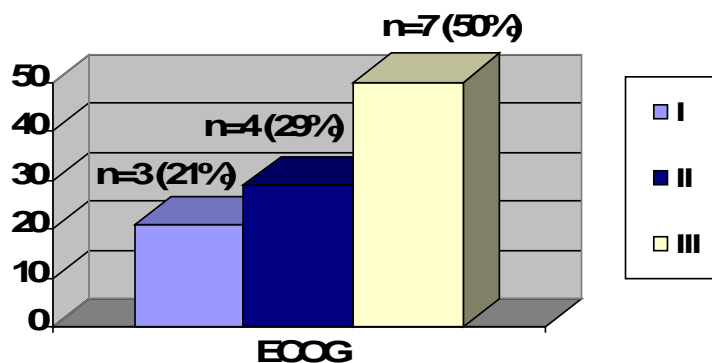
Se presentaron en total 14 casos, 6 expedientes de pacientes con alta sospecha de LNH asociado a SIDA fueron descartados por no contar con la información completa. De los 14 casos, todos fueron del sexo masculino, con un promedio de edad de 37.1 años con un rango de 22 a 63 años. La distribución por edad se muestra en la Gráfica 1.

Gráfica 1. Distribución por grupos de edad de 14 casos de LNH asociado a SIDA



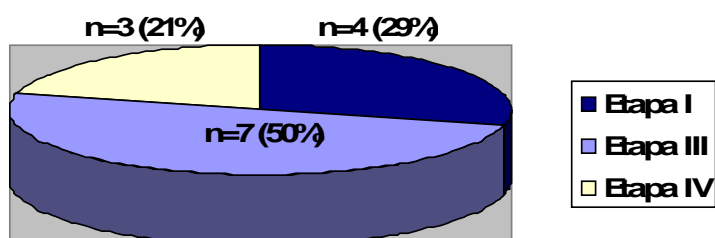
La clasificación del estado general se elaboró en base al sistema ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) y se muestra en la Gráfica 2.

Gráfica 2. Estado funcional (ECOG) de 14 pacientes con LNH asociado a SIDA



En lo relativo a las características relacionadas al LNH, la distribución por etapas de presentación se muestra en la Gráfica 3.

Gráfica 3. Distribución por etapas de 14 pacientes con LNH asociado a SIDA



La clasificación de los subtipos histológicos se hizo en base a la International Working Formulation, donde se observa que 10 casos fueron de grado intermedio de malignidad (71%) y 4 casos de alto grado (29%). Tabla 5.

Tabla 5. Clasificación de subtipos de LNH de acuerdo a la Working Formulation.

Subtipo Histológico	No. Casos
Grado Intermedio	
E. Difuso de células pequeñas hendidas	2
G. Difuso de células grandes	8
Alto grado	
J. Células grandes inmunoblástico B	1
J. Células grandes inmunoblástico T	1
H. Difuso de células pequeñas no hendidas (Burkitt)	1
LNH periférico T	1

La presencia de síntomas B ocurrió en 13 de los pacientes (93%) siendo el más frecuente la pérdida de peso.

En cuanto a las formas de presentación del LNH, 3 fueron nodales (21%) y 11 extranodales (79%), distribuidos de la siguiente forma. Tabla 6.

Tabla 6. Presentación de 14 casos de LNH asociado a SIDA.

Sitio de presentación	No. Casos
Estómago	2
Hígado	2
Intestino delgado	2
Pulmón	1
Pared torácica	1
Centrofacial	1
Región maxilar	1
Dorso de mano	1
Cuello	2
Retroperitoneo	1

La enfermedad voluminosa ocurrió en 8 pacientes, correspondiendo a un 57%.

Se documentaron durante la evolución, 4 casos de infiltración al sistema nervioso central (28.5%), 2 a riñones (14%) y uno a pleura (7%).

El nivel de la enzima deshidrogenada láctica, se encontró elevado al momento de la presentación en 12 casos (86%), y normal en 2. El valor considerado normal fue de 240-480 u/l. La cifra promedio fue de 1302 u/l, siendo la menor de 344 u/l y la mayor de 5022 u/l.

En lo referente a las condiciones relacionadas con el VIH, la cuenta de linfocitos CD4 se encontró baja en los 14 pacientes. La cifra considerada normal fue de 355-1213 cel/ul). El valor promedio fue de 68.5 cel/ul, siendo el menor de 3 cel/ul y el más alto de 256 cel/ul.

La terapia HAART solo fue seguida por 3 pacientes (22%) y en otros 2 casos de forma irregular o incompleta. Los 9 casos restantes no la tuvieron (64%).

La presencia de infecciones oportunistas posterior al diagnóstico de LNH, ocurrió en 7 pacientes, con un total de 10 episodios distribuidos de la siguiente manera.

Tabla 7.

Tabla 7. Infecciones oportunistas en pacientes con LNH asociado a SIDA.

Proceso infeccioso	No. Casos
Herpes Zoster	4
Candidiasis oral	2
Candidiasis esofágica	1
Retinitis por citomegalovirus	1
Esofagitis por citomegalovirus	1
Micobacteriosis diseminada	1

En lo relacionado a la evolución de los pacientes y parámetros de comportamiento del LNH relacionado a SIDA, los resultados obtenidos se muestran a continuación.

El intervalo promedio entre el diagnóstico de infección por el VIH y el diagnóstico de LNH fue de 35.6 meses, correspondiendo el periodo más corto a 1 mes y el más largo a 96 meses. Ocurrieron 2 casos donde el LNH fue la entidad definitoria de SIDA (14%).

En términos de sobrevida, esta pudo estimarse en 9 pacientes, ya que hubo 3 abandonos y 2 actualmente se encuentra vivos. El promedio de sobrevida en éstos 9 pacientes fue de 3.1 meses (92.4 días), siendo el periodo más largo de 8 meses y el menor de 13 días. Un paciente se encuentra en seguimiento sin enfermedad, con una

sobrevida de 5 años y 4 meses a enero de 2007. Otro paciente se encuentra en tratamiento con quimioterapia de segunda línea a consecuencia de progresión, con una supervivencia de 13 meses a abril de 2007.

La evolución y desenlace de los 14 casos de LNH asociado a SIDA se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8. Evolución y desenlace de los 14 casos de LNH asociado a SIDA.

Situación	No. Casos
Defunciones	9
Progresión de LNH	5
Progresión del VIH	1
Neumonía por <i>P. carinii</i>	1
Neumonía nosocomial	2
Abandonos	3
En vigilancia	1
En tratamiento	1

En cuanto a las modalidades de tratamiento empleadas y la respuesta a las mismas, se obtuvo que solo 8 pacientes fueron tratados con quimioterapia. En 6 casos esquemas completos, 5 con CHOP y 1 con VACOP-B (vincristina, adriamicina, etoposido, ciclofosfamida, prednisona, bleomicina). Dos casos recibieron quimioterapia incompleta por progresión o mal estado general. La radioterapia se empleó en 2 casos, ambos con intención paliativa y 5 pacientes no recibieron ningún tratamiento, 2 por abandono y 3 por defunción.

Las respuestas obtenidas a la quimioterapia fueron completas en 2 casos (25%), parcial en 1 (12.5%) y no respuesta o progresión en 5 (62.5%).

Por último y a manera de resumen, se presentan a continuación 2 tablas con los datos clinicopatológicos y factores pronósticos de los 14 pacientes del estudio.

Tabla 9. Características clinicopatológicas de 14 pacientes con LNH asociado a SIDA.

Característica	No. Pacientes	Porcentaje
Edad (años)		
20-29	2	14
30-39	8	57
40-49	3	21
50 ó mas	1	7
Histología (WF)		
E	2	14
G	8	57
J	1	7
H	2	14
LNH periférico T	1	7
Etapas		
I	4	29
III	7	50
IV	3	21
Síntomas B	13	93
Enfermedad voluminosa	8	57
Afectación extranodal	11	79
DHL elevada	12	86
CD 4 (cel/ml)		
>50	9	64
<50	5	36

Tabla 10. Factores pronósticos de sobrevida en 14 pacientes con LNH asociado a SIDA.

Variable	No. Pacientes	Porcentaje
Edad (años)		
≤60	13	93
> 60	1	7
Etapas		
I-II	4	29
III-IV	10	71
Estado funcional (ECOG)		
0-1	3	21
2-4	11	79
Afectación extranodal	11	79
DHL elevada	12	86
CD4 (cel/ml)		
<100	13	93

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son semejantes en la mayoría de los aspectos a los reportados en la literatura mundial. Las 2 principales diferencias consisten en que nuestra serie reporta 2 casos de LNH de células T, de la cual se reportan pocos casos en la literatura. La segunda y más importante, está en relación al muy pobre pronóstico de nuestros pacientes en comparación a los mejores resultados a nivel mundial, en donde actualmente se reportan medianas de sobrevida de 16-17.8 meses, y a 2 años de 48-60%. De ello, es preciso aclarar que estos resultados corresponden a la era post-HAART y los nuestros son más equiparables a los de la era pre-HAART en donde se reportan tasas de sobrevida de 3 a 8.2 meses (15, 36, 37).

En nuestra serie encontramos que el promedio de edad de los pacientes fue de 37.1 años con una predominancia del 100% para el sexo masculino. Estos datos son compatibles con la incidencia a nivel mundial en donde la mediana de edad se sitúa de 37 a 41 años y la frecuencia en el sexo masculino es del 90%.

En cuanto a la conducta biológica del LNH, obtuvimos que 10 casos fueron de grado intermedio de malignidad y 4 de alto grado, en relación a la International Working Formulation. La presentación predominante fue en etapas avanzadas III-IV (71%) presentando la mayoría síntomas B (93%), enfermedad voluminosa (57%) y las localizaciones fueron predominantemente extranodales (78%), siendo las más frecuentes hígado, estómago e intestino delgado. Hubo 3 casos de presentación nodal, localizados en cuello y retroperitoneo. La conducta biológica agresiva del linfoma, se

puso aún más de manifiesto por los 5 casos de progresión, con infiltración a SNC en 4 y riñones en 2. Estos datos reflejan fielmente los reportes de la literatura, en los que se pone de manifiesto el carácter altamente agresivo de los LNH en los pacientes con SIDA.

En cuanto a los subtipos histológicos más frecuentes, encontramos al LNH difuso de células grandes como el más predominante con 8 casos (57%), seguido del de células pequeñas no hendidas con 2 casos (14%) lo cual es semejante a los reportes internacionales. Llamamos la atención los 2 casos de LNH de inmunofenotipo T, que se presentaron a nivel del dorso de mano y región centrofacial, correspondiendo ambos al 14%. Estos hallazgos difieren de la literatura mundial, que reportan a los LNH de células T como casos aislados y en presentaciones predominantemente cutáneas del tipo micosis fungoide. En ambos casos se cuenta con la corroboración histoquímica del diagnóstico.

En relación a los factores pronósticos, la mayor parte de series reportan como los más importantes aquellos que traducen el estado de inmunosupresión y la respuesta del paciente, más que el comportamiento del LNH, aunque como ya se mencionó, 2 series actuales recomiendan considerar en conjunto tanto el IPI como la cuenta de CD4. En relación a ésta última, se tiene ya establecido que una cifra menor de 100 cel/ml al momento del diagnóstico, se asocia con una mediana de supervivencia de 4 meses, mientras que una cuenta mayor a 100 cel/ml, con una supervivencia mayor a 11 meses. En cuanto al IPI, esta es una escala que refleja el grado de agresividad de la enfermedad y su relación con el huésped previa al tratamiento, y constituye un fiel reflejo de la tasa de supervivencia.

Considerando éstos factores en nuestra población, resulta muy claro que al momento de la presentación, todos los casos conllevan un mal pronóstico, pues el 93% tienen cuentas de CD4 menores a 100 cel/ml y reúnen criterios que los incluyen en las 2 peores categorías, las de riesgo alto e intermedio alto, con sobrevida estimadas a 5 años del 26% y 43% respectivamente.

Todo el marco anterior obedece a una causa multifactorial, pero principalmente el bajo nivel de cultura de nuestra población que retrasa en demasía el diagnóstico, así como el bajo nivel socioeconómico que dificulta el adecuado acceso a un tratamiento completo (quimioterapia, terapia HAART y tratamiento de infecciones oportunistas). En nuestra población que pudo ser cuantificada la sobrevida, el promedio fue de 3.1 meses, siendo el periodo más largo de 8 meses y el menor de 13 días, debiendo consignar que en 3 casos la defunción ocurrió antes del primer mes del diagnóstico de LNH, a consecuencia de las complicaciones de una enfermedad ya muy avanzada. Ocurrieron 9 defunciones, 5 por progresión del LNH, 2 por condiciones relacionadas al VIH y 2 por neumonía nosocomial. Se presentaron 3 abandonos (2 previos al tratamiento y 1 posterior), 1 paciente se encuentra en vigilancia con una sobrevida a enero de 2007 de 5 años 4 meses y el último caso se encuentra actualmente en tratamiento con quimioterapia de segunda línea y una sobrevida de 13 meses. Como ya se mencionó al inicio de la discusión, nuestros resultados se encuentran por debajo incluso de los reportados en la era pre-HAART.

La gran importancia de la terapia HAART en los pacientes con infección por VIH, radica en que a partir de su advenimiento en 1996, se ha logrado una reducción

dramática en la morbilidad relacionada con el SIDA, esto se debe a que la supresión viral se traduce en mejora y reconstitución de la función inmune, con disminución de la incidencia de infecciones oportunistas y neoplasias secundarias, y como consecuencia prolongación de la sobrevida. En nuestros pacientes, al pertenecer al grupo de población abierta con un nivel socioeconómico muy bajo, resulta muy difícil tener acceso a una terapia HAART, tal es así que en nuestra muestra solo 3 pacientes tuvieron acceso a ella, 2 de ellos son los que han logrado los periodos de sobrevida más largos, el primero de ellos se mantiene vivo y sin enfermedad a 5 años 4 meses y el segundo, actualmente en tratamiento con sobrevida de 13 meses. De acuerdo a los reportes actuales y lo confirmamos en nuestro estudio, la falta de una terapia HAART, afecta negativamente la evolución y el pronóstico.

Los reportes de la literatura indican que los pacientes con VIH tienen un riesgo relativo aumentado para padecer LNH, 60 veces mayor al de la población general. Este riesgo aumenta gradualmente a partir del primer año de la infección, pero crece y es mucho mayor, después de transcurridos 6-8 años en que se eleva a un valor de 100. En relación a esto, en nuestro estudio el intervalo medio entre el diagnóstico de seropositividad para VIH y el desarrollo de LNH fue de 35.6 meses, lo cual habla del rápido deterioro de la función inmune que ocurre en nuestros pacientes, contrario a los enfermos que reciben terapia HAART, pues está bien demostrado que la habilidad de interferir tempranamente durante el curso de una infección por VIH, disminuye la ocurrencia o prolonga el tiempo antes del desarrollo de una enfermedad maligna relacionada al SIDA.

En lo que respecta a las modalidades de tratamiento, la principal fue la quimioterapia de combinación, que fue administrada en 8 pacientes. En 6 se administró el tratamiento completo (5 con esquema CHOP y 1 con VACOP-B) y en 2 incompleto. La radioterapia se empleó con intención paliativa en 2 casos. En 5 pacientes no se administró ningún tratamiento, 3 por defunción y 2 por abandono. Las respuestas a la quimioterapia pudieron ser evaluadas solo en 8 pacientes, obteniéndose 2 respuestas completas (25%), 1 respuesta parcial (12.5%) y no respuesta o progresión en 5 (62.5%). Las respuestas completas reportadas con esquema CHOP, son del orden del 48%, parciales 22% y progresión 30% (29).

De suma importancia en relación a la quimioterapia, debe mencionarse que la introducción de la terapia HAART, ha modificado sustancialmente el enfoque del tratamiento de los LNH asociados a SIDA, pues la reducción de la mortalidad y la prolongación de la sobrevida mediante el empleo de HAART, justifica y hace crucial el empleo de esquemas agresivos de quimioterapia, pues solo si el LNH es controlado, estos pacientes podrán experimentar una prolongación de su sobrevida. La meta actual del tratamiento mediante la combinación de quimioterapia y HAART, es la curación y no solo la paliación.

CONCLUSIONES

El LNH asociado a SIDA es una entidad altamente agresiva, que se presenta como una enfermedad avanzada, con síntomas B, afectación extranodal, e histología de alto grado, con bajas respuestas al tratamiento y pobres tasas de sobrevida.

El bajo nivel cultural y socioeconómico de nuestro medio, influye de forma desfavorable en el pronóstico de nuestros pacientes por las siguientes circunstancias:

1. El prolongado retraso en el diagnóstico tanto del VIH como del LNH, permite el avance de la enfermedad y su presentación para tratamiento ocurre casi siempre en etapas avanzadas, lo cual conlleva un pronóstico muy pobre.
2. El inicio tardío, o como en la mayoría de nuestros casos no acceso al tratamiento del VIH con terapia HAART, favorece un rápido deterioro de la función inmune y un acortamiento en el tiempo de aparición de infecciones oportunistas y neoplasias asociadas a SIDA, entre ellas el LNH, en comparación al tratamiento con HAART.

3. La falta de educación para la salud y sensibilización de nuestros pacientes fomenta en muchas ocasiones el poco apego a los tratamientos e incluso abandono del mismo o del seguimiento.

El manejo clínico más adecuado de los pacientes con LNH asociado a SIDA, requiere de una activa interacción multidisciplinaria, entre expertos tanto en el manejo de quimioterapia en LNH, como de tratamiento del VIH, que incluye un óptimo seguimiento, empleo sistemático de terapia HAART y manejo de infecciones oportunistas; solo de esta forma puede asegurarse un mejor pronóstico en éstos pacientes. Estas consideraciones refuerzan la necesidad de que éstos casos deben ser tratados en unidades especializadas con un adecuado nivel de experiencia.

Nuestro estudio confirma la información que existe a nivel mundial sobre el comportamiento clínico y pronóstico de los pacientes con LNH asociado a SIDA. La mayor diferencia radicó en la muy baja sobrevida de la mayoría de nuestros pacientes, lo cual hace necesario reorientar y mejorar nuestras estrategias en cuanto al diagnóstico y tratamiento de éstos pacientes.

El presente estudio representa una etapa de experiencia inicial en la unidad, por lo que se requiere de una mayor continuidad y seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez G, Cervantes G, Maldonado J. Linfomas no Hodgkin. *Medicina Interna de México* 2004; 20:111-23.
2. DeVita V Jr, Hellman S, Rosenberg S. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. 7th edition. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 2005; p 1957-97.
3. Theodossiou C, Schwarzenberger P. Non-Hodgkin's Lymphomas. *Clinical Obstetrics and Ginecol* 2002; 45:820-29.
4. Braunwald E, Faucci A, Kasper D, et al. *Harrison's, Principles of Internal Medicine*. International Edition. 15th edition. McGraw-Hill, 2001; p 715-26.
5. Secretaría de Salud. *Compendio de Cáncer 2002 – Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas-*. México.
6. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2004; 23: 6524-34.
7. Tao Q, Robertson K, Manns A, et al. Epstein Barr virus in endemic Burkitt's lymphoma: molecular analysis of primary tumor tissue. *Blood* 1998; 91:1373-81.
8. Manns A, Hisada M, La Grenade L. Human T-lymphotropic virus type 1 infection. *Lancet* 1999; 353:1951-58.
9. Stolte M, Bayedorffer E, Morgner A, et al. Helicobacter and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002, SIII: 19-24.
10. Pettengell R. Non-Hodgkin's lymphoma. *Consultant Series No.2* 2001; Gardiner-Caldwell Communications, United Kingdom; p 7-21.
11. Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:1087-97.
12. Shipp MA. On behalf of the International Non-Hodgkin's-Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329:987-94.
13. Centers for Disease Control. Classification system for human T lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. *MMWR* 1996 ; 35:334-39.
14. Blackwell Science LTD. Acquired Immunodeficiency Syndrome-Related Systemic Non-Hodgkin's Lymphoma. *British J of Hematol* 2001; 112: 334-39.
15. Palmieri C, Treibel T, Large O, Bower M. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in the decade of highly active antiretroviral therapy. *Q J Med* 2006; 99: 811-26.
16. Otieno MW, Banura C, Katongole-Mbidde E, et al. Therapeutic challenges of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in the United States and East Africa. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 718-32.
17. Palella FL, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60.
18. Matthews GV, Bower M, Mandalia S, et al. Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2000; 96: 2730-34.

19. Jacobson LP, Yamashita TE, Detels R, et al. Impact of the potent antiretroviral therapy of the incidence of Kaposi's sarcoma among HIV-1 infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 21: S34-41.
20. Tirreli U, Spina M, Gaidano G, et al. Epidemiological, biological and clinical features of HIV-related lymphomas in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 1675-88.
21. Biggar RJ, Rabkin CS. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas. *Curr Opin Oncol* 1992; 4: 883-93.
22. Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, et al. Non-Hodkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. *AIDS/Cancer Study Group. Int J Cancer* 1997; 73: 645-50.
23. Lederman M, Immune restoration and CD4+ T cell function with antiretroviral therapies. *AIDS* 2001; 15(S2): 11-15.
24. Stebbing J, Gazzard B, Mandalia S, et al. Antiretroviral treatment regimens and immune parameters in the prevention of systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2177-83.
25. International Collaboration on HIV and Cancer: Highly Active Antiretroviral Therapy and Incidence of Cancer in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1823-30.
26. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000; 356:291-6.
27. Wang Ch, Snow J, Su W. Lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 665-72.
28. Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001; 98: 2339-41.
29. Ratner L, Lee J, Tang S, et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2171-78.
30. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, et al. Influence of highly active anti-retroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP. *Br J Haematol* 2001; 112: 909-15.
31. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, et al. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2001; 91: 155-63.
32. Levine AM, Tulpule A, Espina B, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with standard agents (cyclophosphamide, vincristina, prednisone) in patients with newly diagnosed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: results of therapy and correlates of response. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2662-70.
33. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase III trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: AIDS-malignancies consortium trial 010. *Blood* 2005; 24: 1538-43.
34. Rossi G, Donisi A, Casari S, et al. The International Prognostic Index can be used as a guide to treatment decisions regarding patients with human immunodeficiency virus-related non Hodgkin lymphoma. *Cancer* 1999; 86: 2391-97.

35. Bower M, Gazzard B, Mandalia S, et al. A prognostic index for systemic AIDS-related non-Hodgkin lymphoma treated in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2005; 143: 265-73.
36. Sparano JA, Lee S, Henry DH, et al. Infusional cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide in HIV associated non-Hodgkin's lymphoma: A review of the Einstein, Aviano and ECOG experience in 182 patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: A11.
37. Diamond C, Taylor TH, Im T, et al. Improved survival and chemotherapy response among patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma receiving highly active antiretroviral therapy. *Hematol Oncol* 2006; 10: 10.