



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
MEDICINA INTERNA**

**PREVALENCIA DE LINFOMA EN PACIENTES CON
VIH Y FACTORES PRONÓSTICOS EN EL HOSPITAL
JUÁREZ DE MÉXICO EN EL PERIODO DE 2015 A 2019**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DRA. ROCIO LUNA TENTLE

**DRA. MAYTE MARTINEZ VELAZQUEZ
DRA ANDREA IRACEMA MILAN SALVATIERRA
ASESORES DE TESIS**

**DRA. ROSARIO MARTINEZ ESTEVES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO**

CIUDAD DE MÉXICO

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



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).

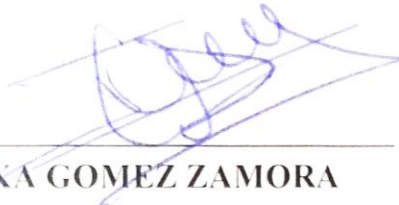
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

AUTORIZACION DE TESIS:



DR. ERICK EFRAIN SOSA

Jefe de Posgrado



DRA. ERIKA GOMEZ ZAMORA

Jefa de Enseñanza



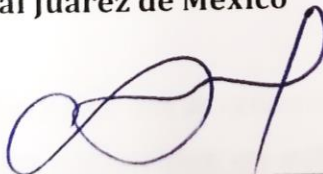
DRA. ROSARIO MARTINEZ ESTEVES
Profesor Titular del Curso Universitario
Hospital Juárez de México



DRA MAYTE MARTINEZ VELAZQUEZ

Asesor de tesis

Adscrita del Servicio de Infectología
Hospital Juárez de México



DRA ANDREA IRACEMA MILAN SALVATIERRA

Asesor de tesis

Adscrita del Servicio de Hematología
Hospital Juárez de México

Número de registro: HJM 0636/19-R

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, mi hermana, mi cuñado y mis abuelos los cuales siempre me apoyaron en todos los aspectos desde que era pequeña. Han sido mi principal fuente de inspiración. Me dieron las herramientas necesarias para cumplir mis sueños y gracias a ellos estos aquí, y que nunca dejaron de apoyarme a pesar de las dificultades. Sé que a veces ellos también se desanimaban y no entendían por qué seguir este camino. Pero aun así nunca me retiraron el apoyo y siempre estuvieron ahí con su apoyo. Nunca podre agradecerles lo suficiente por darme todo su amor, apoyo y cariño.

A mis amigos por siempre estar de manera incondicional, por todos los momentos que hemos vivido, por escucharme y apoyarme en los momentos difíciles, por animarme y darme palabras de apoyo para seguir adelante. Gracias por el apoyo y por la confianza que me han tenido y mi admiración por todo lo que están logrando en sus vidas.

A mis maestros de la carrera y la especialidad, los cuales siempre fueron una fuente de inspiración y conocimiento. Los cuales me enseñaron además del conocimiento, el trato humano del paciente, los cuales me dieron palabras de apoyo y consejos en momentos difíciles de especialidad, los cuales tuvieron la paciencia de enseñarme y entenderme cuando tenía dificultades, y los cuales me inspiraron a seguir adelante y ser una mejor residente.

A mis compañeros de especialidad porque me acompañaron en este camino, y me ayudaron a vivir muchas experiencias agradables en esta residencia. Me apoyaron en los momentos de mayor dificultad, y también en momentos de alegría, además de darme la oportunidad de conocerlos más allá del ambiente hospitalario.

A Dios que me ha permitido estar aquí y puesto a personas maravillosas en mi camino que me han ayudado a llegar a donde estoy.

INDICE

I.	Introducción.....	5
II.	Marco Teórico	6
III.	Planteamiento del problema.....	17
IV.	Justificación.....	18
V.	Pregunta de investigación.....	19
VI.	Objetivos	20
VII.	Metodología de la investigación.....	21
	Tipo de estudio	21
	Materiales y métodos	21
	Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	21
	Procedimientos.....	22
	Definición de variables.....	22
	Análisis estadístico.....	23
VIII.	Resultados	25
IX.	Discusión	32
X.	Conclusión	38
XI.	Referencias	40

I. INTRODUCCIÓN

En pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) existe un mayor riesgo de desarrollar linfoma respecto a la población general. En la era pre-terapia antirretroviral, el riesgo de linfoma no Hodgkin fue de 25 a 150 veces en pacientes infectados con VIH comparado con la población general. El riesgo actualmente permanece de 11 a 17 veces más dependiendo del linfoma. El riesgo de linfoma de Hodgkin aumenta de 5 a 20 veces más en pacientes con VIH.

Se ha visto una mejoría del pronóstico de estos pacientes en los últimos años debido al uso de regímenes de quimioterapia más intensivos, y también a un mejor control de la infección por VIH por la mayor disponibilidad de regímenes antirretrovirales más potentes. Sin embargo, los estudios que comparan el desenlace clínico en los pacientes con linfoma relacionado a VIH comparado con la población general aún son limitado y controversiales.

II. MARCO TEÓRICO:

Los linfomas son un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos que se originan de los linfocitos B, linfocitos T o NK, que afectan el sistema y los ganglios linfáticos. Pueden afectar cualquier órgano en el cuerpo, presentando una amplia variedad de síntomas. Los linfomas se dividen en Hodgkin (10%) y no Hodgkin (90%)⁽¹⁾. El linfoma de Hodgkin incluye un espectro diverso de neoplasias del sistema inmune. Se divide a su vez en clásico (95%) y de predominio linfocítico nodular (5%). La principal característica del linfoma de Hodgkin clásico es la presencia de las células de Reed Sternberg, en cambio el de predominio linfocítico nodular carece de estas células, sin embargo, presenta células de predominio linfocítico (en palomita de maíz). El linfoma de Hodgkin clásico se divide a su vez en esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocitaria y rico en linfocitos. La supervivencia en los últimos años ha mejorado tanto que ahora el 80% de los casos son curables⁽²⁾. En cuanto al linfoma no Hodgkin 85-90% de los linfomas se originan de los linfocitos B, y el resto de los linfocitos T/NK. Son el séptimo lugar de origen principal de nuevos casos de cáncer en hombres y mujeres, representando entre 4 y 5% de los casos nuevos de cáncer y 3 a 4% de las muertes relacionadas con el cáncer⁽³⁾.

Para propósitos clínicos los linfomas se dividen en linfomas indolentes o de bajo grado y linfomas agresivos o de alto grado. El término linfoma indolente incluye un grupo de enfermedades linfoproliferativas con un curso clínico indolente e incapacidad de obtener curación con la mayoría de los tratamientos convencionales, esto es debido a que por su menor tasa de proliferación los hace menos susceptibles a quimioterapia⁽⁴⁾. Dentro de los linfomas indolentes se incluyen la leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños, linfoma linfoplasmocitoide, linfoma folicular, linfoma de células del Manto y linfoma de linfocitos pequeños⁽⁴⁾. Los linfomas agresivos incluyen linfomas de altas tasas de proliferación dentro los que se incluyen: precursores de neoplasias linfoides (leucemia/linfoma linfoblástico) y neoplasias de células B maduras (linfoma difuso de células grandes B, linfoma de

Burkitt, linfoma de células del Manto, linfoma de derrame pleural ⁽⁵⁾. Según los datos del National Cancer Database, el linfoma difuso de células grandes B (32%), el linfoma de linfocitos pequeños/ leucemia linfocítica crónica (19%), el linfoma folicular (17%), el linfoma de la zona marginal (8%), el linfoma de células del manto (4%) y el linfoma de linfocitos T periférico (2%) fueron los subtipos más frecuentes ⁽³⁾.

En cuanto a los factores de riesgo para desarrollo de linfoma, se han estudiado de manera extensa. Estos factores incluyen: enfermedades inmunes, fármacos, infecciones, estilo de vida, genética, historia familiar, raza y factores ocupacionales. Los pacientes que están inmunosuprimidos, como los pacientes con infección por VIH o pacientes sometidos a trasplante, tienen un aumento del riesgo de desarrollar linfoma ⁽¹⁾.

La expectativa de vida en pacientes con VIH en la era de la terapia antirretroviral es de 72 a 75 años dependiendo del conteo de CD4 al diagnóstico. El riesgo de cáncer en estos pacientes es del 25 al 40%. El linfoma no Hodgkin, el sarcoma de Kaposi y el cáncer de pulmón son los tipos de cáncer diagnosticados con mayor frecuencia en pacientes con VIH. En la era previa a la terapia antirretroviral, el riesgo de linfoma no Hodgkin (LNH) era de 25 a 150 veces en pacientes infectados con VIH comparado con la población general. El riesgo actualmente permanece de 11 a 17 veces más dependiendo del linfoma. Para la edad de 75 años, la incidencia acumulada del LNH en personas infectadas con VIH es de 4.4% comparado con 0.01% en personas VIH negativos. Es la causa de mortalidad más común en países desarrollados ⁽⁶⁾.

Desde la introducción de la terapia antirretroviral combinada, la supervivencia del linfoma en pacientes con VIH ha mejorado considerablemente. Además, la incidencia del linfoma relacionado al VIH ha disminuido de manera importante. Sin embargo, esta condición aun representa una de las causas más prevalentes de hospitalización en pacientes con VIH, y una causa importante de morbilidad y mortalidad. La mejoría que se ha visto en los últimos años se debe al uso de regímenes de quimioterapia más intensivos, similares a los usados en pacientes sin VIH, y también por una

recuperación inmune incrementada y un mejor control de la infección por VIH por la mayor disponibilidad de regímenes antirretrovirales más potentes ⁽⁷⁾.

El uso sistémico de la terapia antirretroviral de los linfomas ha cambiado el espectro patológico respecto a la época previa a la terapia antirretroviral con una drástica disminución de linfomas agresivos como el linfoma plasmablástico. No obstante, el VIH sigue estando asociado independientemente a un mayor riesgo de muerte en pacientes con linfoma ⁽⁸⁾.

Los subtipos más frecuentes del LNH en pacientes con VIH son el linfoma difuso de células grandes B, linfoma de Burkitt, y linfoma primario del Sistema Nervioso Central (LPSNC), los cuales se consideran como enfermedades definitorias de SIDA ⁽⁹⁾. El linfoma de Hodgkin clásico, una de las neoplasias no definitorias del VIH, con 5 a 20 veces más incremento del riesgo comparado con individuos negativos a VIH. Desde entonces se han identificado nuevos tipos de linfomas relacionados, como el linfoma pleural primario y el linfoma plasmablástico ⁽⁹⁾.

Las características dominantes de los linfomas asociados de VIH son estadios III y IV, tumores de rápido crecimiento y síntomas B. El involucro extranodal se encuentra en medula ósea en 25 al 40%, gastrointestinal en 26%, y en SNC en 17 a 32% ⁽⁶⁾.

Múltiples factores influyen en la patogénesis del linfoma en pacientes con VIH. La inmunosupresión y la coinfección con virus que contienen proteínas oncogénicas, principalmente el virus del herpes humano 8 y el virus de Epstein-Barr, contribuyen desarrolla de linfoma en el paciente con VIH, variando según el subtipo de linfoma. Por ejemplo, el LPSNC se asocia virtualmente con la infección por el virus de Epstein Barr, el linfoma pleural primario se asocia con la infección del virus del herpes humano 8 y a veces por infecciones por el virus de Epstein Barr. El linfoma de Burkitt en pacientes con VIH se asocia variablemente al virus de Epstein Barr. La coinfección con virus de hepatitis B o C también parece incrementar el riesgo de linfoma no Hodgkin ⁽⁶⁾.

La desregulación de los linfocitos B secundaria a la infección por VIH contribuye a la linfomagénesis. El aumento de cadenas ligeras séricas aumenta 8 veces el riesgo de desarrollar linfoma. También se encuentra una elevación de IL 6 y 10. En varios estudios de cohorte la viremia, y el nadir de CD4 incrementan el riesgo de linfoma. Incluso interrupciones cortas del tratamiento antirretroviral incrementan el riesgo de cáncer 6 veces y el riesgo de linfoma 3.7 veces. Además, el VIH directamente interviene en la linfomagénesis. La proteína de matriz p17 del VIH-1 persiste en los centros germinales incluso después de la supresión por fármacos del VIH 1, su variante vp17s activan la señalización por AKT, promoviendo el crecimiento de los linfocitos B transformados. También regula al alza a la oncoproteína latente de membrana 1 (LMP-1) del virus de Epstein Barr, en los linfocitos infectados, llevando a linfoma ⁽⁶⁾.

Otros factores que se incluyen para los linfomas no Hodgkin de células B agresivos, son la carga viral de VIH, exposición a virus de Epstein Barr, conteo de CD4, niveles actuales de inmunosupresión. En el caso del linfoma difuso de células grandes B, LPSNC y linfoma de Burkitt, la presentación clínica difiere, así como las causas que contribuyen a su desarrollo. Para los pacientes con LPSNC, el virus de Epstein Barr se asoció con un tumor restringido al parénquima cerebral en la mayoría de los casos, y al diagnóstico la mayoría de los pacientes tienen comúnmente conteos de CD4 por debajo de 50 células por μL . Para el linfoma de Burkitt, la asociación con el virus de Epstein Barr es cercana a 35% y los pacientes se presentan típicamente con progresión rápida y enfermedad diseminada, con un conteo de CD4 preservado ⁽¹⁰⁾.

En cuanto al conteo de CD4, el grado de depleción tiene un impacto mayor en el tipo de linfoma que se desarrolla. En el caso de conteos bajos de CD4 ($< 200/\mu\text{l}$), la incidencia del linfoma cambia hacia subtipos como el linfoma difuso de células grandes B inmunoblástico, linfoma primario pleural y linfoma plasmablástico. Si el conteo de CD4 es más grande de $200/\mu\text{l}$, es más común que ocurran el linfoma de Burkitt y el linfoma difuso de células grandes B centroblástico ⁽⁹⁾.

Un estudio reciente realizado por Hernández-Ramírez con una base de datos tomada del North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD). Se identificaron 712 pacientes diagnosticados con linfoma no Hodgkin. Se encontraron dos puntos destacados. El primero fue que la inmunosupresión reciente y la viremia tienen roles independientes en la patogénesis del linfoma no Hodgkin. El segundo fue que el rol de la inmunosupresión reciente y la viremia prolongada varía según el tipo de linfoma. Ambos contribuyen de manera importante para la linfomagénesis, con inmunosupresión como el principal factor de riesgo para el desarrollo de LPSNC y la carga viral del VIH acumulada como el mayor contribuidor del linfoma ⁽¹¹⁾.

En cuanto a la evaluación para el diagnóstico y tratamiento, la exploración física, estadificación e intervenciones de diagnóstico como la biopsia de medula ósea, TAC y ecocardiograma debe ser realizados de acuerdo con las guías de pacientes con linfoma no Hodgkin. Más de dos tercios de los pacientes con linfoma en pacientes con VIH se presentarán con estadios avanzados de linfoma, síntomas B, involucro extranodal, e involucro de sitios inusuales (tejidos blandos, cavidad oral) ⁽⁹⁾.

La supervivencia global se ha incrementado de menos del 20% durante la era previa a la terapia antirretroviral, a más del 80% en la actualidad. Se ha visto que la supervivencia es similar a la población general en el linfoma difuso de células grandes B, linfoma de Burkitt y linfoma de Hodgkin, cuando se usan regímenes de quimioterapia de dosis completas apropiados para el subtipo histológico. El trasplante de células hematopoyéticas es factible en estos pacientes, mostrando supervivencia similar que la población general ⁽¹²⁾.

Un punto importante es si se debe iniciar terapia antirretroviral o no. El pronóstico de los pacientes nuevos a tratamiento antirretroviral difiere de los que tienen historia previa de infección por VIH y tienen resistencia a antirretrovirales. Las guías actuales favorecen el inicio inmediato de la terapia antirretroviral, independiente del conteo de CD4, debido a que el retraso del tratamiento ha demostrado mayor riesgo de eventos adversos relacionados con el VIH ⁽⁹⁾. Es necesario evaluar las potenciales

interacciones medicamentosas antes de iniciar tratamiento contra el linfoma. Los antirretrovirales que tienen efectos importantes contra el citocromo P 450 CYP3A4, incluidos el ritonavir y el cobicistat, deben ser evitados en pacientes en regímenes de tratamiento usados comúnmente para el tratamiento del linfoma ⁽¹²⁾.

Varias pautas terapéuticas de quimioterapia en combinación con o sin rituximab administradas con terapia antirretroviral concomitante son activas y tolerables en pacientes con linfomas asociados a VIH ⁽³⁾.

Para linfoma difuso de células grandes B se recomienda EPOCH o CHOP con o sin rituximab. La profilaxis a SNC con metotrexato o citarabina intratecal se recomienda en pacientes con alto riesgo (doble hit, más de dos sitios de afección extranodal, o sitios de alto riesgo) ⁽³⁾.

- EPOCH (etoposido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina con o sin rituximab): en el ensayo AMC 034 donde se evaluó EPOCH con rituximab concomitante o secuencial con tasas de respuesta completa de 73 y 55% con tasas similares de SLP y SG a 5 años. En pacientes con CD4 <50/mcL y uso simultáneo de rituximab hubo una mayor tasa de muertes relacionadas con toxicidad. El uso de terapia antirretroviral concomitante llevó a una recuperación inmunológica más rápida y a una disminución de la concentración vírica. El DA EPOCH (EPOCH ajustado a dosis) también es eficaz y produce tasas de respuesta global de 87% y respuesta completa de 74%, con tasas de supervivencia libre de progresión de 73% y supervivencia global 60 %. La tasa de supervivencia se redujo drásticamente en pacientes con CD4 <100 que los que tenían recuentos de CD4 superiores (18 vs 87%). Otros esquemas que se están estudiando son ciclos cortos de dosis densas de R EPOCH, R EPOCH más vorinostat o bortezomib ⁽³⁾.

- CHOP (prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina con o sin rituximab): producen tasas de respuesta completa del 30 al 48% con una supervivencia global de 25 meses. La adición de rituximab mejora las tasas de respuesta completa del 58 vs 47% con una mejoría de la supervivencia global de 32

vs 25 meses. En estudios recientes 6 ciclos de RCHOP produjeron tasas de respuesta completa de 69% con tasas de supervivencia global a dos años del 75% y a 3 años de 56%. Los esquemas con doxorubicina liposomal con rituximab (RCDOP) produjo tasas de respuesta global de 58%, con tasas de supervivencia libre de progresión a un año de 61 y global 70% ⁽³⁾.

- CODOX-M/IVAC (ciclofosfamida, doxorubicina, altas dosis de metotrexato, alternando con ifosfamida, etoposido, y citarabina con o sin rituximab): es eficaz en pacientes con linfoma de Burkitt con tasas de respuesta completa de 93 y 88% con supervivencia libre de progresión a 3 años de 68% y global de 68 y 72% ⁽³⁾.
- HYPER CVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, y dexametasona, alternando con altas dosis de metotrexate y citarabina) con o sin rituximab es eficaz en pacientes con linfoma/leucemia de Burkitt de novo en pacientes con VIH con tasas de respuesta completas de 64 a 92% y una supervivencia media de 12 meses ⁽³⁾.

En cuanto al tratamiento contra el linfoma difuso de células grandes B el esquema RCHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona) ha demostrado una sobrevida mayor al 90% en pacientes VIH negativos. En el estudio German AIDS-Related Lymphoma Cohort Study la sobrevida a dos años fue del 63%. El esquema DA-EPOCH (dosis ajustadas de etoposido, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona) demostró tasas de respuesta de hasta el 73%. Un estudio fase 2 con dosis densas de rituximab (DA-R-EPOCH) demostró en un seguimiento a 5 años una supervivencia libre de progresión de 84% y una supervivencia global 68%. Sin embargo, estudios en pacientes inmunocompetentes, demuestra que tanto el DA R-EPOCH y el R-CHOP son igual de efectivos ⁽⁹⁾.

En el linfoma de Burkitt se usan regímenes parecidos a los usados en leucemia, debido a la similaridad molecular entre el linfoma de Burkitt y la leucemia linfoblástica aguda. En cuanto a los regímenes basados en CHOP responden de manera pobre a esta terapia. Un tercio de los pacientes presentara involucro a sistema nervioso

central, por lo que hay que tenerlo en cuenta, debido a que se relaciona a una rápida progresión ⁽⁹⁾. Para linfoma de Burkitt se recomiendan CODOX-M/IVAC o HYPER CVAD con o sin rituximab ⁽³⁾.

El linfoma plasmablastico es un linfoma de linfocitos B grandes CD 20- de gran malignidad asociado a infección por virus de Epstein Barr. El pronóstico también ha mejorado en la época de las terapias antirretrovirales. El estado positivo para un Epstein Barr se asoció a una mejor supervivencia libre de enfermedad en comparación con el estado negativo a virus de Epstein Barr. Sin embargo, la tasa de supervivencia sigue siendo mala (SG a 2 años 43%) respecto a pacientes con linfoma difuso de células grandes B y linfoma de Burkitt ⁽³⁾. El linfoma plasmablastico es un linfoma con un curso clínico agresivo que se asocia a un pobre pronostico, los esquemas con CHOP han demostrado desenlaces pobres. Otros esquemas más intensivos, como el esquema B-ALL/NHL, el CODOX-M/IVAC, e incluso el trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos no han demostrado un beneficio en la supervivencia del paciente. La supervivencia global promedio es de 11 meses ⁽⁹⁾. En el linfoma plasmablastico se recomiendan CODOX-M/IVAC, EPOCH o HYPER CVAD ⁽³⁾.

El LPSNC puede tener un mejor pronostico con pautas terapéuticas de quimioterapia menos intensivas como altas dosis de metotrexato o radioterapia junto a la reconstitución inmune con terapia antirretroviral ⁽³⁾.

En cuanto al linfoma primario pleural, es un linfoma muy raro que se presenta en pacientes con VIH, y se asocia a estados de inmunosupresión muy avanzados. El linfoma de derrame pleural se asocia al herpes virus asociado a Sarcoma de Kaposi y también al VEB. La supervivencia es mala a pesar de los tratamientos antirretrovirales (Supervivencia global a 5 años de 28%) ⁽³⁾. La supervivencia media es de 6 a 10 meses. Se usan esquemas basados en CHOP porque no existe un tratamiento estandarizado ⁽⁹⁾.

La recomendación de las guías de la NCCN recomienda el uso de la terapia

antirretroviral con apoyo de factores de crecimiento con una dosis completa de quimioterapia con o sin rituximab. Los pacientes con CD4 de 50 a 100 tienen un peor pronóstico, mayor riesgo de infección y citopenias por lo que se recomienda la omisión del rituximab por el mayor riesgo de complicaciones infecciosas graves, también se recomienda maximizar el tratamiento de soporte y vigilar las citopenias e infecciones. Se recomienda vigilar las interacciones con los antirretrovirales para disminuir la toxicidad (inhibidores de la proteasa, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa). Evitar zidovudina, cobicistat y ritonavir ⁽³⁾.

En enfermedad recidivante se recomienda bortezomib con ICE (ifosfamida, etoposido y carboplatino) más rituximab, brentuximab, DA EPOCH, ESHAP (etoposido, metilprednisolona, cisplatino y citarabina) con tasas de respuesta global del 31% y supervivencia global al año de 37%, con mejoría de la supervivencia global con tratamiento posterior con trasplante autólogo 63%, Por lo tanto la guía recomienda terapia de altas dosis más rescate con células madre autólogas en pacientes con linfomas quimiosensibles recidivantes o resistentes si son candidatos a trasplante ⁽³⁾.

La cantidad de estudios que comparen el desenlace clínico en los pacientes con linfoma en pacientes con VIH comparado con la población general aun es limitado y controversial ⁽²⁾. En el estudio COHERE (Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe) donde se evaluaron los resultados de pacientes con linfomas asociados a VIH tratados en la época de las terapias antirretrovirales (1998-2006) las tasas de supervivencia global al año entre linfomas sistémicos y LPSNC fueron de 66 y 54% ⁽³⁾.

En otro estudio de cohorte donde se estudiaron 476 pacientes con linfomas de 1996 al 2010 del Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems se encontraron unas tasas de supervivencia global a los 5 años del 50% para linfoma difuso de células grandes B, 44% para linfoma de Burkitt y 23% para LPSNC. Se identificaron como factores de riesgo independientes de mortalidad: edad avanzada,

aparición de linfoma durante la terapia antirretroviral, recuento bajo de CD4 al momento del diagnóstico, ARN viral más elevado y categoría histológica. En otro estudio reciente de linfomas difusos de células grandes B la supervivencia libre de progresión fue de 75%, la cual no fue distinta a la de los equivalentes VIH negativos ⁽¹³⁾.

En México, no existe mucha información respecto a la prevalencia de cáncer en pacientes con VIH. Existe un estudio observacional que midió la prevalencia del linfoma no Hodgkin en pacientes con VIH en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de 1984 a 2003, en donde dividieron dos periodos, pre-terapia antirretroviral de 1984 a 1996 y posterior al inicio de la terapia antirretroviral altamente efectiva (TARAE) de 1997 a 2003. Se definía terapia antirretroviral altamente efectiva como la terapia combinada que incluía 2 inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos y por lo menos un inhibidor de proteasa y/o un inhibidor de transcriptasa reversa no nucleósido. En el primer periodo se encontró una prevalencia de 26 casos en 1000 pacientes con VIH, mientras que en el segundo se encontró una prevalencia de 9 casos de 1319. Llama la atención en esta serie la franca disminución en el número de casos de LPSNC (23 vs. 8%), dato que corresponde a otras series de casos reportadas donde se ha observado disminución en la incidencia de los mismos en la era post- terapia antirretroviral altamente efectiva. Otra característica que llama la atención es la frecuencia del LNH ganglionar, que aumentó en el periodo post- terapia antirretroviral altamente efectiva a 50 vs 15% en la era pre-terapia antirretroviral altamente efectiva, similar a lo observado en pacientes con linfoma no Hodgkin que son VIH negativos. Los pacientes que recibieron terapia antirretroviral altamente efectiva tuvieron una supervivencia media de 341 días vs 250 días en el grupo que no recibió terapia antirretroviral altamente efectiva, sin encontrarse una diferencia significativa ⁽¹⁴⁾. En cuanto a la prevalencia del linfoma de Hodgkin, se realizó un estudio retrospectivo en el Instituto Nacional de Cancerología, de 1990 al 2016, con una muestra de 1126 pacientes con VIH, de los cuales 127 presentaron neoplasias no relacionadas a VIH. El linfoma de Hodgkin fue la neoplasia no relacionada a VIH más frecuente, con 34.6% ⁽¹⁵⁾. En otro estudio retrospectivo reciente del Instituto Nacional de

Cancerología donde se evaluaron 127 pacientes con linfoma no Hodgkin y 26 pacientes con linfoma de Hodgkin de 2010 a 2017. La edad media de diagnóstico era de 40 y el 90% tenían comorbilidades. El linfoma difuso de células grandes B fue el subtipo más frecuente de LNH (38%), seguido del plasmablástico (27%) y el de Burkitt (23%). La mayoría de los pacientes se diagnosticaron en estadios avanzados, 70% de los pacientes tenía un índice pronóstico internacional más alto. Mas del 80% de los LNH y 56% de los linfomas de Hodgkin se clasificaron como un estadio clínico Ann Arbor de IV. 81% de los pacientes con LNH y 92% de los LH recibieron quimioterapia. Los esquemas más usados para LNH fueron DA-EPOCH (61%) and CHOP (31%) y ABVD (79%) para LH. De los CD20+ 45% recibieron rituximab. 60% presentaron infecciones oportunistas. 71% lograron remisión completa. 63% lograron remisión sostenida y 23% perdieron el seguimiento. Hubo una mortalidad global de 36% en LNH y 23% en LH. 40% de los pacientes que fallecieron del grupo de LNH no recibieron quimioterapia. 46% fallecieron a causa de infección ⁽¹⁶⁾.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Desde la introducción de la terapia antirretroviral combinada, la supervivencia del linfoma en pacientes con VIH ha mejorado considerablemente. Además, la incidencia del linfoma relacionado al VIH ha disminuido de manera importante en estos pacientes.

Sin embargo, esta condición aun representa una de las causas más prevalentes de hospitalización en pacientes con VIH, y una causa importante de morbilidad y mortalidad.

En México, no existe mucha información respecto a la prevalencia de cáncer en pacientes con VIH, ni estudios que comparen el desenlace clínico en los pacientes con linfoma en pacientes con VIH comparado con la población general aun es limitado y controversial.

IV. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:

El objetivo principal de este protocolo de tesis es conocer la prevalencia de linfoma en paciente con VIH en el Hospital Juárez de México y los factores pronósticos asociados a supervivencia, respuesta a tratamiento y progresión.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, analítico, que tomará como población a los pacientes con diagnóstico de linfoma e infección por VIH del Hospital Juárez de México del periodo de enero del 2015 a abril del 2019, donde se analizaran: conteo de CD4, carga viral de VIH, tratamiento antirretroviral, subtipo de linfoma, estadio clínico, quimioterapia usada, respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad, y supervivencia global.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la prevalencia del linfoma en pacientes con VIH en el Hospital Juárez de México, y que pronóstico tienen en cuanto respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad y supervivencia global?

VI. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo general

Conocer la prevalencia de linfoma en pacientes con VIH en el Hospital Juárez de México en el periodo de 2015 a 2019.

Objetivos específicos

- 1.- Conocer los subtipos de linfoma más frecuentes en pacientes con VIH en el Hospital Juárez de México.
- 2.- Conocer el estadio clínico, esquema quimioterapéutico usado, respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad, supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con linfoma asociado a VIH.
- 3.- Conocer los factores de riesgo de mal pronóstico en estos pacientes.

VII. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

VII.1 TIPO DE ESTUDIO.

Se trató de un estudio observacional, retrospectivo, analítico, que tomo como población a los pacientes con diagnóstico de linfoma e infección por VIH del Hospital Juárez de México del periodo de enero del 2015 a abril del 2019, donde se analizaron: conteo de CD4, carga viral de VIH, tratamiento antirretroviral, subtipos de linfoma no Hodgkin más frecuentes, estadio clínico, esquema de quimioterapia usado, respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad, y supervivencia global.

VII.2 MATERIAL Y METODOS.

Se realizó una revisión de los expedientes de todos los pacientes diagnosticados con linfoma del periodo de enero del 2015 a abril del 2019, búsqueda los casos con panel viral positivo. Se recabaron del expediente: conteo de CD4 al diagnóstico de linfoma, tratamiento antirretroviral, subtipo de linfoma, estadio clínico, esquema de quimioterapia utilizado, respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

VII.3 CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con el diagnóstico de VIH y linfoma diagnosticados en el Hospital Juárez de México en el periodo de enero del 2015 a abril del 2019.
- Personas mayores de 18 años.
- Que cuenten con expediente completo.

VII.4 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Expediente incompleto.
- Pacientes con diagnóstico de linfoma sin contar con panel viral en el expediente.

VII.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Expediente incompleto.

VII.6 PROCEDIMIENTOS

1.- Revisión de expedientes de pacientes de enero del 2015 a abril del 2019.

2.- De los pacientes con panel viral positivo se tomarán datos de las características generales del paciente, edad, sexo, tiempo de diagnóstico de VIH, CD4, carga viral de VIH, tratamiento antirretroviral, subtipo de linfoma, estadio clínico, tratamiento quimioterapéutico usado, progresión de la enfermedad, supervivencia global.

3.-Análisis de los datos recabados.

VII.7 DEFINICION DE VARIABLES:

I. Variable independiente:

Sexo (cualitativa dicotómica)

Edad (cuantitativa)

Nivel de CD4+ (cuantitativa)

Carga viral (cuantitativa)

Tratamiento antirretroviral (cualitativa)

Subtipo histológico de linfoma (cualitativa)

Estadio clínico del linfoma (cuantitativa)

Clasificación de IPI (cuantitativa)

Clasificación de ARL IPI (cuantitativa)

Sitios extranodales (cuantitativa)

Tratamiento quimioterapéutico usado (cualitativa)

Respuesta a tratamiento (cualitativa)

Progresión de la enfermedad (cualitativa)

Supervivencia global (cuantitativa)

Supervivencia libre de progresión (cuantitativa)

II. Variable dependiente:

Diagnóstico de VIH y linfoma (cualitativa dicotómica)

VII.8 ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico se realizó con el software IBM SPSS Statistics 22. Se calculó riesgo relativo para cada factor de riesgo, prueba de chi-cuadrada de Pearson (X^2) y curvas de Kaplan Meier

VII.9 RECURSOS MATERIALES

Expedientes de pacientes con linfoma

PC (propio)

Software de análisis de datos estadísticos (propio)

VII.10 PRESUPUESTO

Se destinará un presupuesto de 15000 pesos para fines de gastos emergentes, así como impresión de tesis.

VII.11 CONSIDERACIONES ETICAS

El tratamiento de sus datos personales de identificación y datos personales sensibles, se realiza con fundamento en lo establecido en el artículo 1, 2 fracción V y VI, 3, 8, 16, 17, 18, fracción VII del 22, 26, 27 y demás relativos de la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados; 1 del Decreto por el que se crea el Hospital Juárez de México, como un Organismo Descentralizado de la Administración Pública Federal, publicado en el Diario Oficial de la Federación, el 26 de enero de 2006; 1, 2 fracción I y 3 fracción I, II, III del Estatuto Orgánico del Hospital Juárez de México, publicado en el Diario Oficial de la Federación 17 de octubre de 2016.

VIII. RESULTADOS

Con una muestra total de 297 pacientes con el diagnóstico de linfoma en el Hospital Juárez de México en el periodo de enero del 2015 a abril del 2019, de los cuales se excluyeron 35 pacientes que no contaban con expediente físico, se revisaron expedientes de 262 pacientes de los cuales 134 no contaban con panel viral (51.1%), 128 contaban con panel viral (48.8%). De estos 108 contaban con panel viral negativo (84.3%), 20 pacientes con panel viral positivo (15.6%).

La media de edad de diagnóstico fue 42.7 años. 90% de los pacientes eran del sexo masculino y 2% del sexo femenino.

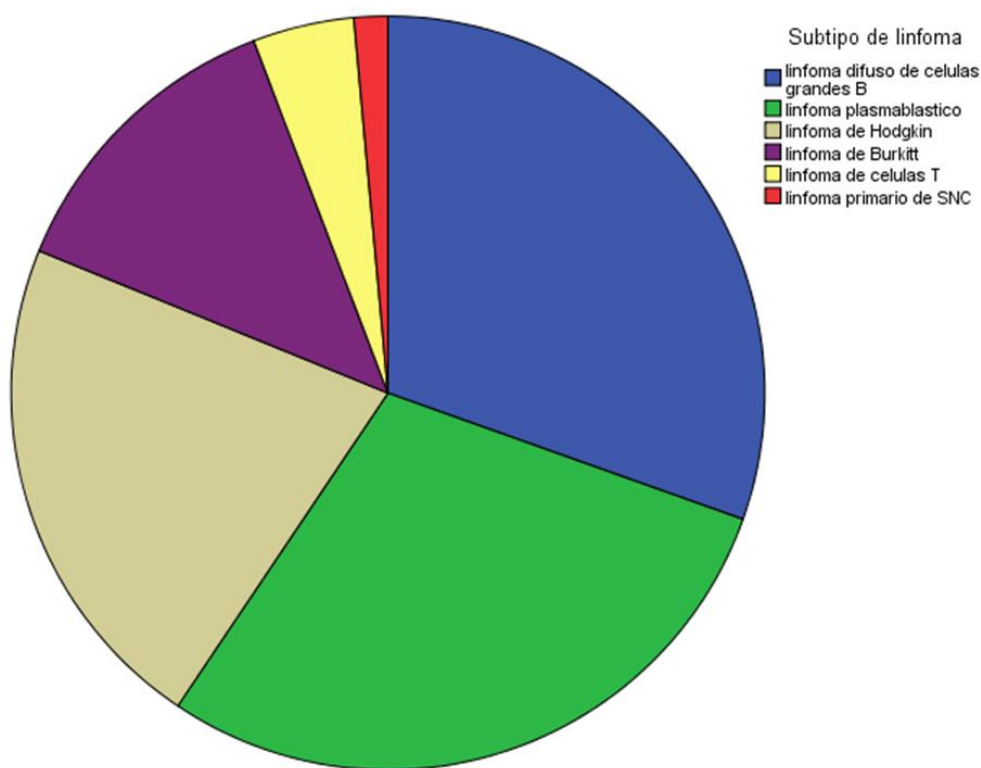
En cuanto al tratamiento del VIH, 18 pacientes estaban recibiendo tratamiento antirretroviral (89%), de los cuales 15 recibieron ATRIPLA (efavirenz, emtricitabina, tenofovir), una de ellas con enfermedad hepática inducida por medicamentos por lo que se cambia a raltegravir, tenofovir, emtricitabina. Un paciente con KIVEXA (acabavir, lamivudina) y raltegravir. Un paciente con zidovudina, lamivudina y tenofovir. Un paciente con TRUVADA (emtricitabina, tenofovir) y dolutegravir. El 31% de los pacientes con linfoma no Hodgkin y un 50% de los pacientes con linfoma de Hodgkin no tenían tratamiento antirretroviral.

19 pacientes contaban con niveles de CD4 al diagnóstico. 15 pacientes contaban con niveles de CD4 menores a 200/ μ L (78.94%) y 4 pacientes contaban con niveles de CD4 mayores a 200/ μ L (21.05%). La media del nivel CD4+ en pacientes con linfoma no Hodgkin fue de 124/ μ L y de 24/ μ L en pacientes con linfoma de Hodgkin.

El tiempo de desarrollo de linfoma no Hodgkin desde el diagnóstico de VIH fue de 34 meses, y para linfoma de Hodgkin de 15.7 meses, lo cual difiere con el estudio de Cardenal Ortega et al., debido a que la mayoría de los pacientes contaban con tratamiento antirretroviral previo, 16 pacientes contaban con carga viral en el

expediente de los cuales 11 tenían carga viral indetectable (68.75%) y 5 pacientes cargas virales altas al diagnóstico (31.25%). Esto debido a que las cargas virales, usualmente se tomaban de manera externa posterior a inicio de tratamiento antirretroviral efectivo.

De los pacientes con linfoma en pacientes con VIH, los subtipos histológicos encontrados fueron el linfoma difuso de células grandes B en 6 pacientes (30%), linfoma plasmablastico en 5 pacientes (25%), linfoma de Hodgkin en 4 pacientes (20%), linfoma de Burkitt en 3 pacientes (15%), linfoma de células T periféricas en un paciente (5%) y LPSNC en un paciente (5%).



En cuanto al estadio clínico la mayoría de los pacientes se encontraron un estadio clínico avanzado de III a IV (85%), 13 pacientes con estadio clínico IV (65%), 4 pacientes con estadio clínico III (20%); y tres pacientes con estadios clínicos tempranos, con 1 paciente con estadio clínico I (5%), 2 pacientes con estadio clínico

II (10%). Se encontró involucro extranodal al diagnóstico en 13 pacientes (65%), con sitios extranodales más frecuentes hepatoesplenomegalia en 4 pacientes (20%), pleura en 4 pacientes (20%), medula ósea en 4 pacientes (20%), con otros sitios de involucro extranodal encontrados: psoas, colon, parótida, sistema nervioso central, estomago, testicular, piel, próstata y recto. Con 5 pacientes con más de dos sitios de involucro extranodal (25%).

En cuanto al índice pronóstico internacional (IPI) en los linfomas no Hodgkin: 5 pacientes tuvieron riesgo bajo (31.2%), 6 pacientes tuvieron riesgo intermedio (37.5%) y 5 pacientes riesgo alto (31.2%). En los pacientes con linfoma de Hodgkin se calculó el international prognosis score (IPS) con 3 pacientes con riesgo alto (75%) y un paciente con riesgo intermedio (25%). También se calculó la clasificación del riesgo con el IADS related lymphoma international prognosis index (ARL IPI), donde 8 pacientes tuvieron un riesgo bajo (40%), 6 un riesgo intermedio (30%) y 6 un riesgo alto (30%).

En cuanto al esquema de quimioterapia usado 12 pacientes recibieron tratamiento quimioterapéutico (60%), mientras que 8 (40%) no recibieron tratamiento debido a que no aceptaron tratamiento, o por comorbilidades que contraindicaban inicio de tratamiento.

Linfoma difuso de células grandes B: 5 pacientes con RCHOP 1 sin tratamiento

Linfoma de Burkitt: HyperCVAD 1 Esquema para linfoma de Burkitt 1 sin tratamiento

1

Linfoma de células T: CHOP un paciente

Linfoma de Hodgkin: AVBD 3 pacientes sin tratamiento 1

Linfoma plasmablastico: ninguno de los pacientes recibió quimioterapia

Linfoma primario de SNC: quimioterapias intratecales con metotrexate y citarabina más 25 sesiones de radioterapia

Quimioterapia

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	RCHOP	17	24,6	24,6	24,6
	ABVD	11	15,9	15,9	40,6
	NINGUNO	32	46,4	46,4	87,0
	CHOP	3	4,3	4,3	91,3
	HYPERCVAD	3	4,3	4,3	95,7
	LINFOMA BURKITT	2	2,9	2,9	98,6
	RADIOTERAPIA E INTRATECALES	1	1,4	1,4	100,0
	Total	69	100,0	100,0	

Respuesta a tratamiento

De los veinte pacientes, doce pacientes recibieron tratamiento quimioterapéutico, de los cuales cuatro pacientes (33%) no obtuvieron respuesta al primer esquema de quimioterapia. Tres pacientes (25%) fallecieron antes de terminar esquema de quimioterapia, y uno recibió segundo esquema de quimioterapia con RICE sin respuesta con progresión a SNC con fallecimiento 14 meses posterior a diagnóstico.

Siete pacientes (58%) obtuvieron respuesta completa al término del primer esquema de quimioterapia. Uno recibiendo aun primer esquema de quimioterapia con respuesta parcial posterior a término de tercer ciclo.

Dos de los pacientes presentaron recaídas. La primera paciente presenta recaída a los dos meses del término del primer esquema con AVBD, por lo que se inicia segundo esquema de quimioterapia con ESHAP con respuesta completa, posteriormente presenta una segunda recaída a los cuatro meses del término del segundo ciclo por lo que se inicia tercer esquema de quimioterapia con MINE y respuesta completa con supervivencia libre de progresión de 18 meses. La segunda paciente presenta recaída un año después de término de primer esquema con RCHOP por lo que recibió segundo esquema de quimioterapia con MINE con respuesta completa y supervivencia libre de progresión de 27 meses.

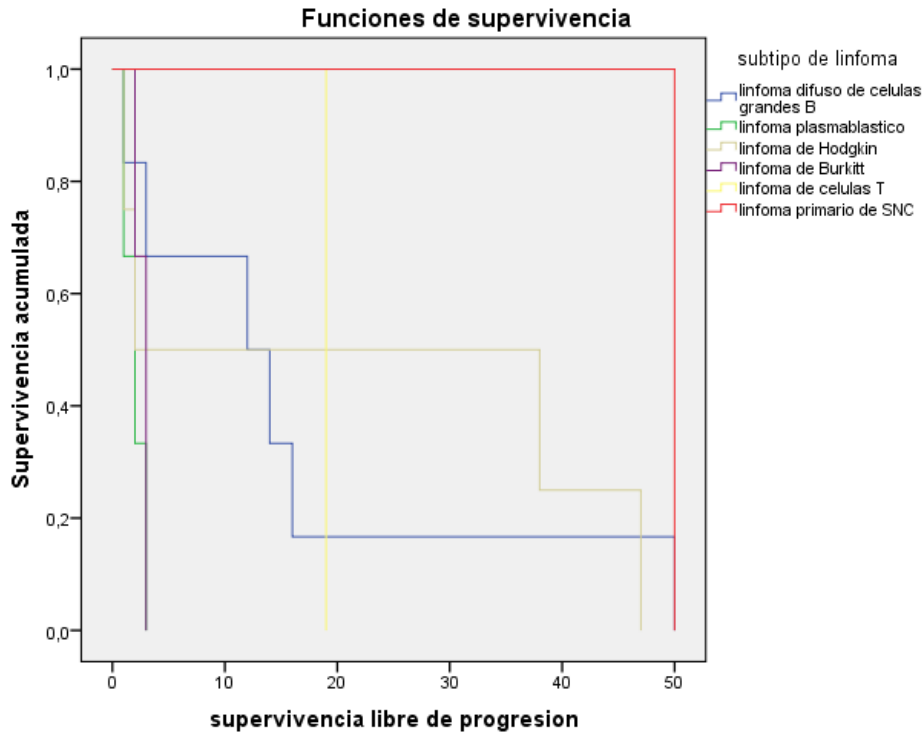
Ocho pacientes no recibieron tratamiento debido a contraindicación para inicio de

quimioterapia, o rechazo por parte del paciente de recibir tratamiento, con fallecimiento en 6 pacientes, y pérdida de seguimiento en dos pacientes.

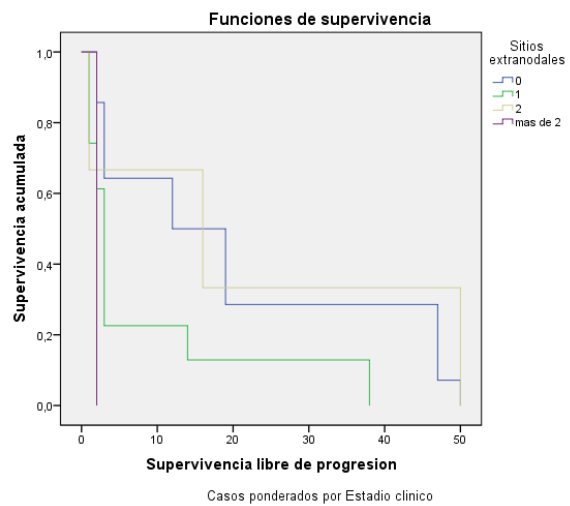
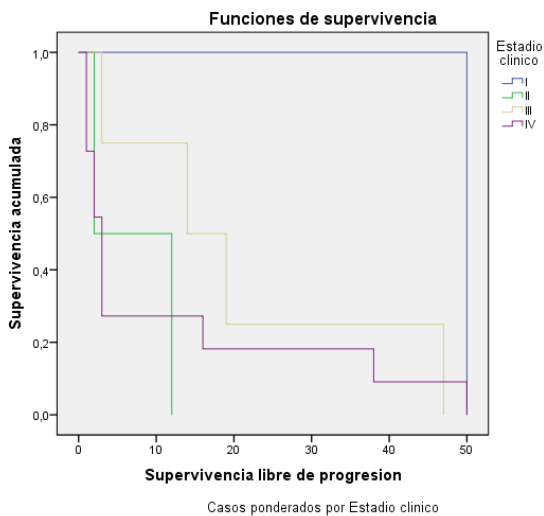
La supervivencia global fue de ocho pacientes (44.4%), con una supervivencia global de 50% en pacientes con linfoma difuso de células grandes B, 50% en pacientes con linfoma de Hodgkin, 33.3% en linfomas de Burkitt y de 0% en pacientes con linfomas plasmablasticos.

Hubo una mortalidad de 55% (10 pacientes) de los cuales 40% (4 pacientes) fallecieron por complicaciones infecciosas asociadas durante la hospitalización y 60% (6 pacientes) por progresión de la enfermedad.

La media de supervivencia global fue de 14.8 meses (6.3 a 23.29), la media de supervivencia del linfoma primario del SNC fue de 55 meses, del linfoma de Hodgkin 22 meses, del linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B 16 meses, del linfoma de Burkitt 2.6 meses, y del linfoma plasmablastico 2 meses.

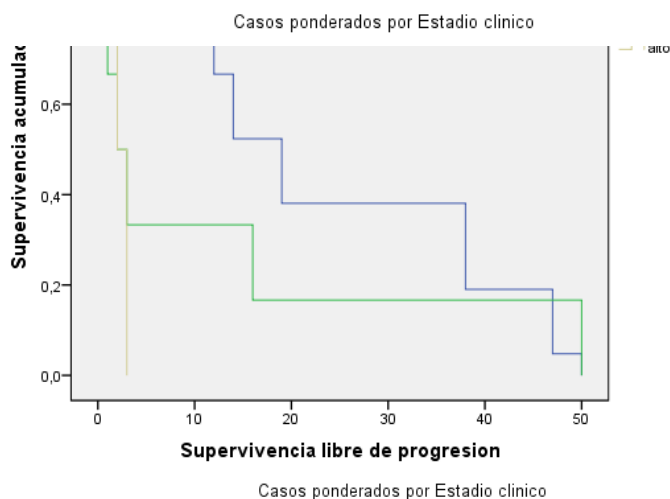
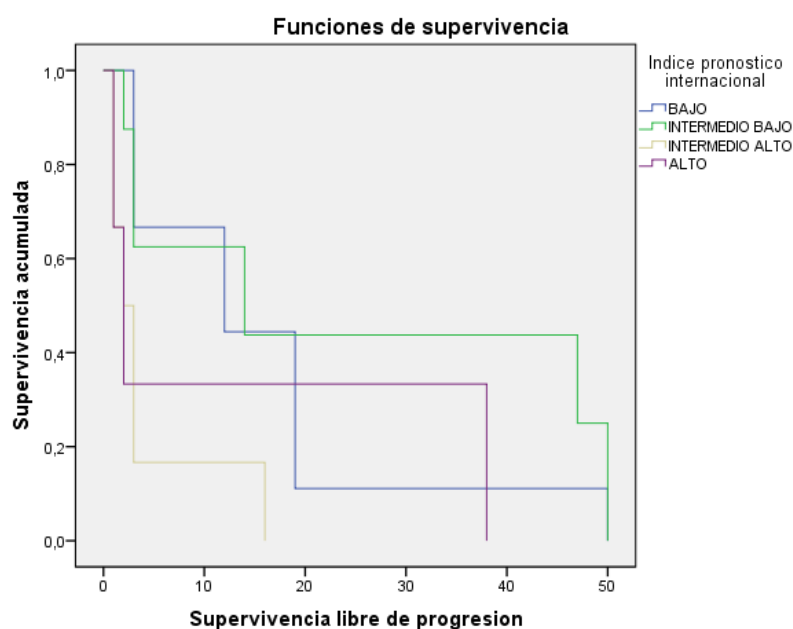


Hubo una disminución de la supervivencia en pacientes con estadios avanzados (50 meses en estadio I vs 10.9 meses en estadio IV), con más de 2 sitios extranodales (20.3 en pacientes sin sitios extranodales vs 2 meses en pacientes con más de 2 sitios extranodales).



La media de supervivencia en cuanto al índice pronóstico internacional fue de 15.6 meses en pacientes con IPI bajo, 24.9 meses en pacientes con IPI intermedio bajo, 4.3 meses en IPI intermedio alto, y 13.6 meses en IPI alto.

En cuanto al índice pronóstico internacional relacionado al VIH la media de supervivencia fue de 22.8 meses en pacientes con ARL IPI bajo, 12.16 meses en pacientes con ARL IPI intermedio, y 2.25 meses en IPI alto.



IX. DISCUSIÓN

El linfoma no Hodgkin, el sarcoma de Kaposi y el cáncer de pulmón son los tipos de cáncer diagnosticados con mayor frecuencia en pacientes con VIH. En la era previa a la terapia antirretroviral, el riesgo de linfoma no Hodgkin era de 25 a 150 veces más en pacientes infectados con VIH comparado con la población general. El riesgo actualmente permanece de 11 a 17 veces más dependiendo del linfoma. Para la edad de 75 años, la incidencia acumulada del LNH en personas infectadas con VIH es de 4.4% comparado con 0.01% en personas VIH negativos. Es la causa de mortalidad más común en países desarrollados ⁽⁶⁾.

La cantidad de estudios que comparen el desenlace clínico en los pacientes con linfoma en pacientes con VIH comparado con la población general aun es limitado y controversial ⁽²⁾. En el estudio COHERE (Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe) donde se evaluaron los resultados de pacientes con linfomas asociados a VIH tratados en la época de las terapias antirretrovirales (1998-2006) las tasas de supervivencia global al año entre linfomas sistémicos y LPSNC fueron de 66 y 54% ⁽³⁾. En otro estudio de cohorte donde se estudiaron 476 pacientes con linfomas de 1996 al 2010 del Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems se encontraron unas tasas de supervivencia global a los 5 años del 50% para linfoma difuso de células grandes B, 44% para linfoma de Burkitt y 23% para LPSNC. En México, no existe mucha información respecto a la prevalencia de cáncer en pacientes con VIH ⁽¹⁴⁾. Existe un estudio observacional que midió la prevalencia del linfoma no Hodgkin en pacientes con VIH en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de 1984 a 2003, en donde dividieron dos periodos, pre-terapia antirretroviral de 1984 a 1996 y posterior al inicio de la terapia antirretroviral altamente efectiva (TARAE) de 1997 a 2003. Se definía terapia antirretroviral altamente efectiva como la terapia combinada que incluía 2 inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos y por lo menos un inhibidor de proteasa y/o un inhibidor de transcriptasa reversa no nucleósido. En el primer periodo se encontró una prevalencia de 26 casos en 1000 pacientes con

VIH, mientras que en el segundo se encontró una prevalencia de 9 casos de 1319 (14). En cuanto a la prevalencia del linfoma de Hodgkin, se realizó un estudio retrospectivo en el Instituto Nacional de Cancerología, de 1990 al 2016, con una muestra de 1126 pacientes con VIH, de los cuales 127 presentaron neoplasias no relacionadas a VIH. El linfoma de Hodgkin fue la neoplasia no relacionada a VIH más frecuente, con 34.6% (15). En otro estudio retrospectivo reciente del Instituto Nacional de Cancerología donde se evaluaron 127 pacientes con linfoma no Hodgkin y 26 pacientes con linfoma de Hodgkin de 2010 a 2017 con una mortalidad de 36% para linfoma no Hodgkin y 23% para linfoma de Hodgkin. Es por ello por lo que se consideró necesario realizar un estudio sobre la prevalencia de linfoma en pacientes con VIH en el Hospital Juárez de México y los factores de riesgo asociados a mortalidad, para identificar y tratar oportunamente a estos pacientes.

Se encontró que el 51.1% de los pacientes con linfoma no contaban con panel viral, por lo que podría haber más casos de los reportados. En cuanto a los paneles virales realizados por año el 27% de los pacientes diagnosticados con linfoma tenían panel viral en 2015, 32% en el 2016, 33% en el 2017, 70% en el 2018, por lo que a partir del 2018 aumento la cantidad de paneles virales realizados en pacientes con linfoma de reciente diagnóstico.

En el estudio realizado con 476 pacientes con linfoma y VIH del Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems, los subtipos más frecuentes fueron: Linfoma difuso de células grandes B en 42%, linfoma de Hodgkin 16.6%, linfoma de Burkitt en 11.8%, LPSNC 11.3% (13). En nuestro estudio se encontró una mayor prevalencia de linfomas de alto grado, como el linfoma difuso de células grandes B (30%), el linfoma plasmablastico (25%) y el linfoma de Burkitt (15%), lo cual difiere a otros estudios realizados de manera internacional debido a que la mayoría de los pacientes al diagnóstico, tenían niveles de CD4 menores de 200 y una carga viral alta al diagnóstico, además de un apego irregular al tratamiento antirretroviral. En cambio, nuestros resultados corresponden a los realizados en otros centros de tercer nivel en México con el realizado por Cardenal Ortega et al.,

con 127 pacientes con linfoma no Hodgkin donde los subtipos más frecuentes fueron el linfoma difuso de células grandes B fue el subtipo más frecuente de LNH (38%), seguido del plasmablastico (27%) y el de Burkitt (23%) ⁽¹⁶⁾. En cuanto al linfoma de Hodgkin nuestro centro reporta una prevalencia similar (20%) respecto a la prevalencia nacional (17%) e internacional (16.6%) ⁽¹³⁾⁽¹⁶⁾.

En un estudio donde se siguió a una Cohorte de 210 898 pacientes que iniciaron terapia antirretroviral desde 1995 con un seguimiento a 4.1 años por persona, con un desarrollo de linfoma en 1552 pacientes, donde se encontró que conteos <100 células/ μ L se asocian a un mayor riesgo de desarrollo de linfoma ⁽⁸⁾. En el estudio realizado con 476 pacientes con linfoma y VIH del Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems se encontró que los pacientes con linfoma de Hodgkin suelen estar relacionado con sexo masculino, tratamiento antirretroviral previo, mayores niveles de CD4+ y carga viral más baja, en cambio los pacientes con linfoma no Hodgkin se relacionaban con niveles más bajos de CD4+ y sin tratamiento antirretroviral previo ⁽¹³⁾. En el estudio de Cardenal Ortega et al., la media del nivel CD4+ en pacientes con linfoma no Hodgkin fue de 84/ μ L y de 278/ μ L en pacientes con linfoma de Hodgkin. El tiempo de desarrollo de linfoma no Hodgkin desde el diagnóstico de VIH fue de 53 días (1.7 meses), y para linfoma de Hodgkin de 958 días (31.9 meses). Se encontraron 78.2% en estadios avanzados, con 55.6% con IPI alto y 23% con IPI intermedio ⁽¹⁶⁾. En nuestro estudio 15 pacientes contaban con niveles de CD4 menores a 200/ μ L (78.94%) y 4 pacientes contaban con niveles de CD4 mayores a 200/ μ L (21.05%). La media del nivel CD4+ en pacientes con linfoma no Hodgkin fue de 124/ μ L y de 24/ μ L en pacientes con linfoma de Hodgkin. El tiempo de desarrollo de linfoma no Hodgkin desde el diagnóstico de VIH fue de 34 meses, y para linfoma de Hodgkin de 15.7 meses. Los pacientes con linfoma y VIH tuvieron estadios clínicos más avanzadas al diagnóstico, así como un mayor número de sitios extranodales. La mayoría de los pacientes se clasificaron con riesgo intermedio y alto, tanto por IPI como por ARL IPI, lo cual corresponde a lo encontrado en la literatura internacional. En cuanto al tiempo de desarrollo del linfoma hubo una diferencia respecto al del estudio de Cardenal Ortega et al., debido a que la mayoría

de los pacientes con linfoma no Hodgkin ya contaban con tratamiento antirretroviral previo al desarrollo del linfoma, y solo 31% tuvo un diagnóstico de linfoma al mismo tiempo que el diagnóstico de VIH. En cuanto al linfoma de Hodgkin, solo 50% de los pacientes contaban con tratamiento antirretroviral previo, y todos tuvieron niveles de CD4 menores a 100/μl al diagnóstico ⁽¹⁶⁾.

En cuanto al tratamiento, vemos que la mayoría recibieron CHOP asociado a rituximab independientemente del subtipo histológico del linfoma no Hodgkin, y que en el linfoma de Hodgkin la mayoría recibieron ABVD. Varios de los pacientes no recibieron tratamiento debido al estadio clínico avanzado del paciente, infecciones oportunistas concurrentes, y negativa del paciente a recibir tratamiento. En la mayoría de los casos se aplicó rituximab aun con niveles de CD4 menores a 100. En cuanto a las recaídas los esquemas que se usaron fueron RICE, MINE y ESHAP. En el estudio de Cárdenas Ortega et al., el esquema más usado para linfoma de Hodgkin también fue el ABVD (79%), mientras que en el linfoma no Hodgkin fue DA EPOCH (61%), y CHOP (31%). 45% de los pacientes con CD20+ recibieron rituximab. 48% de los pacientes con linfoma no Hodgkin iniciaron tratamiento antirretroviral. Esto no fue modificado por la presencia de infecciones oportunistas o alguna otra infección al momento del diagnóstico de linfoma ⁽¹⁶⁾.

En nuestro hospital 58% obtuvieron respuesta completa al primer esquema de quimioterapia lo cual corresponde a otros estudios como el de Cárdenas Ortega donde se obtuvo una respuesta completa en 56% de los pacientes ⁽¹⁶⁾.

En cuanto a la supervivencia global en nuestro hospital fue de 44.4%, con una supervivencia global de 50% en pacientes con linfoma difuso de células grandes B, 50% en pacientes con linfoma de Hodgkin, 33.3% en linfomas de Burkitt y de 0% en pacientes con linfomas plasmablasticos, la cual fue mucho menor a la reportada en otros estudios nacionales e internacionales. En el estudio COHERE la supervivencia a un año fue de 66% para linfomas sistémicos y de 54% para linfoma primario de sistema nervioso central. En otras cohortes la supervivencia global para linfoma

difuso de células grandes B fue de 50%, para linfoma de Burkitt 44%, para linfoma primario de sistema nervioso central fue de 23% y para otros tipos 43% ⁽³⁾.

De los pacientes que fallecieron, seis pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad, y cuatro pacientes por complicaciones infecciosas. Hubo una mayor cantidad de pacientes que no recibieron tratamiento debido a complicaciones infecciosas o negativa de los pacientes. Los pacientes que no recibieron tratamiento tuvieron una mortalidad más alta. Cabe aclarar que ningún paciente con linfoma plasmablastico recibió tratamiento quimioterapéutico, dos con mal pronóstico por progresión de la enfermedad, y uno por infecciones asociadas durante el tratamiento. De los pacientes con linfoma de Burkitt, uno no recibió tratamiento por encontrarse con choque séptico de origen pulmonar y el segundo falleció por toxicidad por metrotexate. Hubo una mejor supervivencia en pacientes con estadios clínicos tempranos, sin sitios extranodales al diagnóstico, con IPI con riesgo bajo o intermedio bajo y con ARL IPI con riesgo bajo, lo cual se correlaciona con otros estudios nacionales e internacionales. también vemos que el ARL IPI se correlaciona de manera adecuada a la supervivencia en nuestros pacientes, sin embargo, en la mayoría de otros estudios se utilizó el IPI para estadificar a los pacientes.

En otro estudio de casos y controles con 465 pacientes de la cohorte Italian Cohort On antiretroviral naïve (ICONA) Foundation, comparado con 866 pacientes con linfoma sin VIH, donde se encontró un aumento del riesgo de mortalidad de 22% en pacientes con diagnóstico de VIH y linfoma de Hodgkin comparado a 10% en pacientes sin VIH, y en pacientes con linfoma no Hodgkin, había un aumento del riesgo de mortalidad de 38% comparado a 22% en pacientes sin VIH, al ajustar el riesgo respecto al IPI ajustado por edad ⁽⁷⁾. En cuanto a los factores asociados a una mayor mortalidad se encuentran una edad avanzada, ocurrencia del linfoma durante tratamiento antirretroviral, niveles de CD4+ menores a 100/μl, carga viral elevada, y subtipo histológico ⁽¹³⁾. En el estudio de Cárdenas Ortega et al se realizó un análisis bivariable, donde se encontró una asociación entre la mortalidad y la carga viral al diagnóstico de linfoma, conteo de CD4+ basales, estadio de Ann Arbor, IPI, ECOG,

infiltración a medula ósea, presencia de infecciones al momento de diagnóstico de linfoma (oportunistas y no oportunistas) y subtipo de linfoma. Los pacientes con IPI alto tenían 46 veces más riesgo de fallecer que pacientes con IPI bajo. Los subtipos de linfoma primario de sistema nervioso central y Burkitt tenían mayor riesgo de mortalidad respecto a otros subtipos de linfoma ⁽¹⁶⁾.

X. CONCLUSIONES

Este trabajo nos sirve para recalcar la importancia de tomar serología viral para VIH a todos los pacientes con linfoma al momento del diagnóstico, debido a que la mitad de los pacientes en nuestro centro no contaban con panel viral en su expediente, y la prevalencia podría ser mucho mayor a la encontrada y esto repercute en el pronóstico ante un tratamiento antirretroviral tardío.

Otra cosa que se puede concluir es que tenemos una prevalencia similar a la reportada en otros centros nacionales de concentración de linfoma en el país, con una disminución de la prevalencia de linfomas agresivos como el plasmablastico y asociado a derrame pleural, y una mayor prevalencia de linfoma de Hodgkin y difuso de células grandes B, sin embargo aun con una mayor prevalencia de linfomas agresivos respecto a países desarrollados, lo cual tiene que ver con el hecho de que el VIH se diagnostica en estadios más avanzados y con conteos de CD4 más bajos.

El aumento de la mortalidad de estos pacientes se asoció a conteos de CD4 bajos, cargas virales altas, estadios clínicos avanzados, mayor cantidad de sitios extranodales, IPI alto, complicaciones infecciosas y toxicidad por quimioterapia, por lo que es necesario mejorar las condiciones clínicas del paciente previo al inicio de quimioterapia, así como inicio de tratamiento antirretroviral de manera temprana, tratamiento de infecciones oportunistas e intrahospitalarias, ajuste de fármacos antirretrovirales y quimioterapéuticos para evitar retrasos en el tratamiento y mejorar el pronóstico en estos pacientes.

También es necesario individualizar la elección del tratamiento quimioterapéutico dependiendo las condiciones clínicas de cada paciente. Debido a que en la mayoría de los casos se aplicó rituximab aun con niveles de CD4 menores a 100. Se deberá ajustar el rituximab dependiendo los niveles de CD4. Si son menores a 100, se deberá aplicar los esquemas sin rituximab hasta mejorar niveles de CD4 con tratamiento antirretroviral y factores estimulantes de colonias.

En cuanto a las limitaciones del estudio encontramos una cantidad pequeña de pacientes analizados, lo cual puede deberse a que no se realizaba de manera rutinaria panel viral a todos los pacientes con linfoma de reciente diagnóstico. Otra de las limitaciones que tenemos es no contar con carga viral en el hospital, por lo cual no se puede medir de rutina al momento del diagnóstico de linfoma. Por último, existe una tasa alta de pacientes que rechazan tratamiento, o tienen pérdida de seguimiento.

Este estudio debe verse como un área de oportunidad, donde se debe normar y generar protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de manera institucional, tanto como el área clínica y de histopatología, para posteriormente replicarlos a nivel nacional a favor de la población.

XI. REFERENCIAS:

1. Armitage JO., et al., Non Hodgkin lymphoma. The Lancet. 2017 Jul 15;390(10091):298-310
2. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Linfoma de Hodgkin. Ver 2.2020.
3. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Linfoma de linfocitos B. Ver 4.2020.
4. Mugnaini E., Ghosh N., Lymphoma. Prim Care Clin Office Pract 43 (2016) 661-675
5. Schmid C B., Aggressive lymphomas 2016: revision of the WHO classification. Memo 10, 248-254 (2017)
6. Noy A., Optimizing treatment of HIV-associated lymphoma. Blood. 2019; 134(17):1385-1394.
7. Cingolani A, Cozzi Lepri A, Teofili L, Galli L, Mazzotta V, Baldin GM, et al. Survival and predictors of death in people with HIV-associated lymphoma compared to those with a diagnosis of lymphoma in general population. PLoS ONE (2017).
8. Non-Hodgkin lymphoma risk in adults living with HIV across five continents. AIDS. 2018. The AIDS-defining Cancer Project Working Group of IeDEA and COHERE in EuroCoord. Nov 28;32(18):2777-2786.
9. Meister A., et al., Malignant lymphoma in the HIV-positive patient. European

Journal of Hematology. Vol 101. July 2018. Pages 119-126.

10. Aboulafia D., Non-Hodgkin lymphoma in people with HIV. Lancet HIV 2019.
11. Hernández-Ramírez RU, Qin L, Lin H, et al. Association of immunosuppression and HIV viraemia with non-Hodgkin lymphoma risk overall and by subtype in people living with HIV in Canada and the USA: a multicentre cohort study. Lancet HIV 2019.
12. Yarchoan R., Uldrick T., HIV-Associated Cancers and Related Diseases. The New England Journal of Medicine. 2018. 378:11.
13. Gopal S, et al., Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era. J Natl Cancer Inst. 2013 Aug 21;105(16):1221-9.
14. Hernández Rivera, G., et al. Linfomas no-Hodgkin asociados a SIDA: 1. Evolución durante los 20 años de la pandemia. 2. Experiencia en el INCMNSZ. Rev Invest Clín 2004; Vol. 56(2):186-192.
15. Cornejo-Juárez P., et al. Non-AIDS defining cancer (NADC) among HIV-infected patients at an oncology tertiary-care center in Mexico. AIDS Res Ther (2018) 15:16.
16. Cardenas-Ortega A, et al., Clinical characteristics and outcomes of HIV positive patients with lymphoma in an oncological reference center in Mexico City. Medicine (Baltimore). 2020 Oct 2;99(40):e22408.