

2003

11218  
6

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

---

**Instituto Nacional de Cancerología, México**

Linfoma No Hodgkin asociado a síndrome de  
inmunodeficiencia adquirida

**T E S I S**

Para obtener el título de especialista en:

**Hematología**

Presenta: Dr. Ignacio Mariscal Ramírez

Asesor: Dr. Juan Labardini Méndez

2003

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

MARISCAL RAMIREZ IGNACIO



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.

## AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Juan Labardini Méndez

Al Doctor Pedro Sobrevilla

Al Doctor Eduardo Cervera

Al Doctor Alberto Mejía

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas  
UNAM a difundir en formato electrónico e impr  
contenido de mi trabajo recepc:

NOMBRE: Alonso

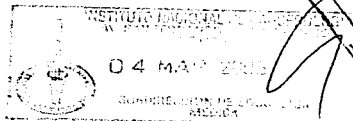
Molina Quiroz

FECHA: mar/1/03

FIRMA: [Signature]

[Signature]

19 MAR 2003



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

B

## ÍNDICE

PORTADA	1
INTRODUCCIÓN	2
MARCO TEÓRICO	4
SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA	5
MECANISMO DE "PENETRACIÓN" DEL VIH AL ORGANISMO	6
TRANSCITOSIS	6
OTROS MECANISMOS QUE PERMITEN AL VIH INGRESAR AL ORGANISMO	7
ENTIDADES CLÍNICAS QUE DEFINEN PER SE AL SIDA EN PRESENCIA DE VIH	9
LINFOMA NO HODGKIN ASOCIADO A SIDA	11
EPIDEMIOLOGÍA	12
FISIOPATOLOGÍA	14
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	16
HISTOPATOLOGÍA	18
ESTADIFICACIÓN DEL LNH	19
PRONÓSTICO	23
PARÁMETROS	23
FACTORES PRONÓSTICOS	27
LINFOMA NO HODGKIN PRIMARIO DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (LNHPSNC)	28
TRATAMIENTO	29
PROFILAXIS CONTRA INFECCIONES	31
MATERIAL Y METODOS	32
OBJETIVOS	33
GENERALES	33
ESPECÍFICOS	33
RESULTADOS	34
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	34
SUPERVIVENCIA	35
ANÁLISIS	37
BIBLIOGRAFÍA	39
ANEXO 1. TABLAS Y GRÁFICAS	43

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCIÓN

Desde el año de 1981 se conoce una nueva entidad clínica en la medicina, que ha venido a revolucionar la medicina en muchos de sus campos, como por ejemplo la investigación, la farmacología, la epidemiología, la infectología entre otras. Esta entidad es producto de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y es llamada Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Muchas entidades sin relevancia clínica ó simplemente inexistentes hasta hace algunos años, hoy son algunos de los nuevos retos para la medicina del nuevo milenio.

Desde las descripciones iniciales sobre el SIDA, este se asoció al LNH, y a algunas otras entidades como infecciones oportunistas, sarcoma de Kaposi y LNH de sistema nervioso central.

El Linfoma No Hodgkin (LNH) es una patología maligna, la cual está estrictamente relacionada con el SIDA, y de acuerdo con datos de algunos investigadores, ante la presencia de LNH debemos de descartar la posibilidad de SIDA y viceversa.

Fue en 1984, cuando un estudio de múltiple centros describió por primera vez el espectro de los LNH asociados a SIDA.

Se ha estimado que aproximadamente el 40% de los pacientes con infección por VIH desarrollarán alguna neoplasia durante el curso de su enfermedad. Y las enfermedades más frecuentemente asociadas son Sarcoma de Kaposi, Linfoma No Hodgkin y neoplasias de los tractos anogenitales. Pero existen algunas otras neoplasias en las que se incluyen tumores de células germinales, Linfoma de Hodgkin, cáncer de piel no melanoma, leucemias mieloides y linfoides, mieloma múltiple, carcinoma de células del riñón, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello y leiomiosarcoma (este último en niños).

La incidencia del LNH en personas infectadas por VIH es de 20 a 70 veces mayor al de la población en general. Se ha estimado así mismo que el 5% al 25% de los pacientes adultos con SIDA desarrollaran LNH. Y solamente en un pequeño porcentaje de estos pacientes se le va a establecer el diagnóstico de LNH antes que el de SIDA.

En cuanto a la incidencia de las neoplasias asociadas a SIDA, tenemos que: el sarcoma de Kaposi tiende a disminuir en los países del occidente, el cáncer cervicouterino permanece igual; pero en cambio, la presentación del LNH continúa en incremento. Es por ello que el estudio de esta entidad cobra más importancia. De hecho en la actualidad el diagnóstico de LNH debe de estar

ESTERILIZADO CON  
FORMOL DE CALORÉN

presente en la mente de todo clínico que se enfrente diariamente a pacientes seropositivos al VIH.

Tanta importancia ha cobrado la asociación entre SIDA y LNH, que en 1985 y 1987, los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, revisaron la definición del SIDA para incluir a pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, que desarrollaban LNH.

El LNHASIDA difiere del LNH en pacientes sin SIDA en sus características moleculares, presuntos mecanismos de etiología y patogenia, tratamiento y curso clínico. El individuo con SIDA por lo general se presenta con enfermedad en fase avanzada y frecuentemente es extranodal, el curso clínico es más activo, la enfermedad menos sensible a la quimioterapia. La inmunodeficiencia y las citopenias son comunes al momento de la presentación, pero se exagera con la administración de quimioterapia. Existen índices pronósticos específicos para este grupo de pacientes.

En nuestro país hay muy pocos estudios, en los cuales se incluya a pacientes con LNH y SIDA, debido a esto la necesidad de revisar y determinar la experiencia es imperante. Ya que los protocolos de manejo, actualmente se basan en la experiencia en otras poblaciones, lo cual por muchas causas eso no es totalmente aceptable.

TESIS CON  
VALOR DE ORIGEN

## MARCO TEÓRICO

En las siguientes páginas de este capítulo revisaremos los aspectos generales del Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida, como las características demográficas, los mecanismos de penetración al organismo, el cuadro clínico, la estadificación y los tratamientos habituales.

Así mismo revisaremos las características del Linfoma No Hodgkin, que se asocia a SIDA, demografía, fisiopatología, cuadro clínico, estadificación, factores pronósticos y tratamiento.

Todo lo anterior es muy importante para poder realizar un análisis de la población de pacientes con LNHASIDA que acuden a consulta al Instituto Nacional de Cancerología.

TESIS CON  
DE ORIGEN

## SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

El SIDA se definió inicialmente por la presencia de signos y síntomas solamente. Pero conforme se fue conociendo la patogenia del VIH, las definiciones fueron cambiando principalmente por los centros para el control de las enfermedades (CDC) y adaptados para su utilización mundial por la organización mundial de la salud (WHO), esto dado sobre la base de que los criterios de los CDC no son aplicables en muchos países en vías de desarrollo donde actualmente la incidencia se incrementa.

Los primeros casos de SIDA se encontraron en los Estados Unidos (EUA) hacia el año de 1981; cuando se demostró la presencia de *Pneumocystis carinii* y/o sarcoma de Kaposi en algunos homosexuales. Solo habiéndome presentado estas entidades en pacientes inmunosuprimidos posterior a quimioterapia (*P. Carinii*) ó en ancianos originarios de la cuenca del mediterráneo (S. de Kaposi). Se sospechó que la causa era infecciosa cuando se descubrieron otros grupos infectados (personas que utilizaban drogas por vía endovenosa, niños de madres que utilizaban drogas por la misma vía, hemofílicos multitransfundidos, y poblaciones africanas). Hacia 1983, se determinó que el agente causal era un retrovirus que inicialmente fue llamado virus linfotrópico-T humano tipo III (HTLV-III, por sus siglas en inglés), y posteriormente llamado virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que es como se le conoce hasta la actualidad. Algunas autopsias demostraron que algunos hombres en la década de 1950 habían muerto infectados por este virus.

Aproximadamente al mismo tiempo en que se describieron los primeros casos de SIDA en humanos, se describió una entidad similar en algunos macacos que se encontraban en centros de primates en EUA. Y la enfermedad se denominó como síndrome de inmunodeficiencia simiana, que era producida por el virus simiano de la inmunodeficiencia (VSI). Que a la postre se definiría como VIH-2, una cepa menos virulenta que el VIH-1 (ó inicial).

Con estos datos se postuló que el SIDA es una infección que fue transmitida de los primates al humano, y difundida entre los humanos por cambios drásticos en sus hábitos (conducta sexual, uso de drogas intravenosas y facilidad de transportación a través del mundo).

La O.M.S. calculó que a mediados de 1991, existían aproximadamente 10'000,000 de personas infectadas por el VIH, y se distribuían alrededor del mundo de la siguiente manera: África 6'000,000, América 2'000,000, Asia 1'000,000, Europa 500,000. De ellos aproximadamente el 75% habían adquirido la infección por vía sexual y en ese momento, el grupo con mayor incidencia eran los homosexuales masculinos.



## **MECANISMO DE "PENETRACIÓN" DEL VIH AL ORGANISMO**

Las superficies mucosas son el sitio principal de entrada del VIH al organismo. Actualmente no esta completamente clara la vía mediante la cual se logra este evento, pero existen varias hipótesis que tratan de explicar el evento; de ellas se cree que el proceso de transcitosis es el responsable, aún cuando, aparentemente no es el único.

Las secreciones que pueden transmitir el VIH a las mucosas (gastrointestinal, anorectal y genitourinaria), son varias, entre ellas el semen, las secreciones cervicovaginales y el calostro. Todas ellas contienen tanto partículas extracelulares de VIH como múltiples células mononucleares infectadas. Y son estas últimas, las cuales mediante el método de transcitosis penetran al organismo.

### **TRANSCITOSIS**

El virus que entra al organismo, mediante este mecanismo es aquel que se encuentra infectando a células mononucleares.

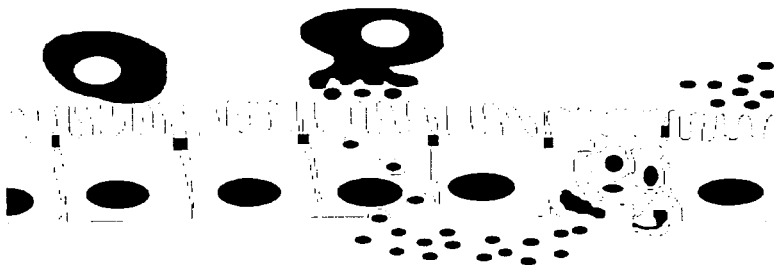
Cuando las células mononucleares se ponen en contacto con las células epiteliales de superficie, se libera una gran cantidad de virus de recién producción, los cuales son internalizados a la célula mediante la formación de estructuras tipo endosomas formadas a partir de la membrana epitelial de estas células.

Estos "endosomas" pasan a través de la célula, durante aproximadamente 30 a 60 minutos, transcurridos los cuales, liberan su contenido viral en la membrana basal de dichas células lo que produce la infección subsecuente.

La pregunta que surge es ¿Cuáles son los mecanismos mediante los cuales el VIH regula y/o induce el fenómeno de transcitosis?, Se ha visto in vitro que la presencia de anticuerpos antirecombinantes contra gp120 de la membrana viral así como anticuerpos contra galactosil ceramida son capaces de inhibir la transcitosis (in vitro); mientras que anticuerpos contra los receptores de CD4, no inhiben ni disminuyen la transcitosis. Así mismo se ha visto que la IgA de secreciones y anticuerpos de tipo IgG contra gp160 son capaces de inhibir este proceso.

Además, es interesante que los virus extracelulares no penetran a la célula por transcitosis, y son solamente aquellos que son liberados de una célula mononuclear lo que son capaces de recurrir a este proceso. Se ha visto que aparentemente el mecanismo esta regulado en gran parte por la gp 120 y la galactosil ceramida, pero, además, algunas moléculas de adhesión de la célula portadora (linfocítica o monocítica) facilitan el proceso.

TESIS CON  
PLAZA EN ORIGEN



1. Célula mononuclear portadora del provirus.
2. Liberación de VIH mediante el contacto de la célula mononuclear con la célula epitelial.
3. La partícula viral se internaliza mediante la formación de "endosomas".
4. Las partículas virales se liberan y se diseminan
5. Se pueden infectar linfocitos y macrófagos de la mucosa y/o submucosa.
6. Las partículas de VIH extracelulares no pueden iniciar la transcitosis.

### OTROS MECANISMOS QUE PERMITEN AL VIH INGRESAR AL ORGANISMO

La transcitosis no es el único mecanismo mediante el cual el VIH puede penetrar a las células, entre ellos se describen: 1) la transcitosis a través de las células M, 2) el transporte por células de Langerhans en un epitelio multiestratificado perdido, 3) mediante trauma lo que permite un acceso directo de las partículas virales al torrente sanguíneo.

### TIPOS DE TROPISMO

Existen algunos tipos de VIH tipo 1 (VIH-1), las cuales tienen preferencia por infectar a los macrófagos y linfocitos no diferenciados (o primarios); la importancia de ellos radica en que aparentemente son los responsables de la transmisión del virus de persona a persona y, además, propician la persistencia del mismo en las etapas tempranas.

Este tropismo al inicio está determinado por el gen *env* del HIV-1. Para la entrada del virus no solo se requiere de la expresión de CD4<sup>+</sup>, existen algunas otras proteínas que actúan como cofactores para este proceso. Para las cepas con tropismo T el receptor es CXCR-4, mientras que para las cepas con tropismo M, el receptor es CCR5. Ambos cofactores de manera normal son receptores de

citoquinas. Actualmente la lista de receptores de citoquinas capaces de funcionar como cofactores va en aumento y entre estos encontramos CCR3, CCR2, CCR2b y CCR8, aún cuando el papel de estos cofactores no ha sido determinado con precisión.

Aparentemente CXCR-4 es expresado en células transformadas y linfocitos primarios; mientras que, CCR5 es expresado tanto en macrófagos como en linfocitos primarios. Se ha visto que las personas homocigotas para  $ccr5\Delta 32$ , son altamente (no absolutamente) resistentes a la infección por VIH.

TESIS CON  
PALLA DE ORIGEN

## ENTIDADES CLÍNICAS QUE DEFINEN *PER SE* AL SIDA EN PRESENCIA DE VIH

Existen algunas entidades clínicas que *per se*, en presencia de infección por VIH definen la presencia de SIDA, y entre ellas encontramos cuadros infecciosos, hematológicos u oncológicos. Los cuales se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Entidades clínicas que definen *per se* al SIDA en presencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Entidades clínicas
Cáncer cervicouterino invasivo
Candidiasis de tráquea, bronquios o pulmonar
Candidiasis esofágica
Citomegalovirus (fuera del hígado, bazo ó ganglios)
Citomegalovirus retinitis (con pérdida de la visión)
Coccidioidomicosis, extrapulmonar o diseminada
Criptococosis extrapulmonar
Criptosporidium intestinal, de presencia crónica (>1mes)
Encefalopatía, relacionada a VIH
Herpes simple, bronquitis, neumonitis ó esofagitis
Herpes simple, úlceras dérmicas crónicas (>1 mes)
Histoplasmosis, extrapulmonar o diseminada
Isosporiasis, intestinal crónica (>1 mes)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Linfoma tipo Burkitt (o equivalente)
Linfoma tipo inmunoblástico (o equivalente)
Linfoma primario de sistema nervioso central
Mycobacterium avium ó M. kansasii, extrapulmonar o diseminada
Mycobacterium tuberculosis en cualquier sitio
Neumonía recurrente
Pneumocystis carinii pulmonar
Sarcoma de Kaposi
Septicemia recurrente por salmonela
Síndrome de desgaste asociado a VIH
Toxoplasmosis cerebral
Tuberculosis

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ESTADIFICACIÓN DEL SIDA

La clasificación que se presenta abajo es la propuesta por los CDC para la infección por VIH, y solo es aplicable a mayores de 13 años. El incluir a los pacientes dentro de esta clasificación tiene muchas implicaciones, desde terapéuticas hasta pronósticas.

A pesar de que existen clasificaciones más recientes; se utiliza esta, dado que su aplicación tiene más de 5 años, las series publicadas pueden extrapolarse fácilmente a diferentes grupos.

Tabla 2. Sistema de clasificación de la infección por VIH

Cuenta de linfocitos T CD4*	A	B	C
≥ 500/μl	A1	B1	C1*
200 a 499/μl	A2	B2	C2*
< 200/μl	A3*	B3*	C3*

A: Asintomático, infección aguda (primaria) ó linfadenopatía persistente

B: Moderadamente sintomático (que no se incluye en los otros grupos)

C: Sintomático, que presenta alguna condición de la tabla 1,

Son los grupos que se reportan como portadores de SIDA en los EUA.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## LINFOMA NO HODGKIN ASOCIADO A SIDA

La incidencia del LNH en la población normal aumenta a medida de que la población logra vivir más; en los pacientes con SIDA sucede un fenómeno similar que en el resto de la población, y en ellos este fenómeno también se debe por aumento en la supervivencia, y esto dado aparentemente por el uso de terapia antiretroviral efectiva así como la profilaxis para infecciones, esto lleva a que el paciente vivan durante más tiempo con inmunosupresión.

Existen similitudes entre los LNHASIDA y aquellos asociados a inmunodeficiencias congénitas, de ellas cabe destacar: Inmunofenotipo B, histología de alto grado, gran porcentaje con presentaciones extranodales, involucro frecuente a sistema nervioso central, así como progresión rápida.

Por lo general, el diagnóstico del SIDA precede al inicio del LNH, esto es en aproximadamente 57 a 70% de los pacientes. Pero hasta en un 30%, el diagnóstico del SIDA se hace en el momento del diagnóstico del LNH, y de comprobar la seropositividad para VIH.

La etiología del LNHASIDA permanece oscura, aún cuando un el virus del Epstein-Barr se ha descrito como posible agente causal, no se ha podido demostrar en todos los linfomas sistémicos; mas, sin embargo, el DNA del Epstein-Barr se ha encontrado en todos los casos de linfoma no Hodgkin primario de sistema nervioso central (LNHPSNC)

El promedio de tiempo entre el diagnóstico de SIDA y el desarrollo de LNH es de aproximadamente 22 meses. El riesgo para desarrollar LNH es inversamente proporcional a la cuenta de linfocitos CD4<sup>+</sup>; y aparentemente los pacientes con linfocitos CD4<sup>+</sup> <50/μl son los únicos que desarrollan linfoma.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## EPIDEMIOLOGÍA

Al igual que en los pacientes con síndromes de inmunodeficiencia congénita, los pacientes con SIDA tienen un mayor riesgo que la población sana para desarrollar LNH y este riesgo llega a ser de hasta 20 a 70 veces más entre cuando se compara con controles del mismo sexo y edad.

La distribución geográfica de los LNHASIDA, es similar a la propagación geográfica del propio SIDA. La distribución en todos los grupos de riesgo es igual; A diferencia del sarcoma de Kaposi, que cabe recordar, tiene una predilección por hombres homosexuales y parece estar disminuyendo en incidencia.

El LNH principalmente en pacientes jóvenes ha tomado gran importancia, ya que su incidencia ha aumentado en un curso casi paralelo con la pandemia del SIDA y representa en algunas series entre 2% y 3% de los casos de SIDA recién diagnosticados. El Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos ha estimado que la probabilidad para que un paciente seropositivo a VIH desarrolle un LNH puede ser de hasta 19.4% durante los siguientes 36 meses después de comenzar la terapia antiretroviral inicial. Algunos otros grupos sugieren que existe una tasa relativamente constante para desarrollar LNH que es de 1.6% a 2.0% por año en una población con SIDA.

Existen estimaciones de la incidencia de LNH en pacientes con SIDA, y estas van desde 3% hasta 8%, con una tendencia similar entre todos los grupos de pacientes. El riesgo proyectado para desarrollar un LNH, posterior a iniciar terapia antiretroviral por SIDA ó por infección por VIH sintomática es de 12% a dos años y de 29% a 3 años. Aparentemente la incidencia se aumenta a medida de que se desarrollan esquemas de tratamiento antiretroviral más efectiva, así como con el control adecuado de infecciones oportunistas.

Beral et al en 1991, analizó los datos de pacientes capturados en los CDC hasta el 30 de junio de 1989. Y encontró que hasta esa fecha se habían reportado 97,258 casos, de los cuales 2824 (2.9%) tuvieron LNH. Encontraron que esta tasa era 60 veces mayor que el resto de la población estadounidense. Además, encontraron que cualquier tipo de linfoma era el doble de frecuente en blancos cuando se comparaban con negros, así en hombres comparado contra mujeres. Más frecuente en pacientes con trastornos de coagulación (v.g. hemofílicos) y menos común en aquellos contagiados en el Caribe o en el África o aquellos contagiados por vía heterosexual.

Ioachim et al en 1991, reportó una revisión de 111 casos de pacientes con SIDA y neoplasias linfoides 100 LNH y 11 Linfoma de Hodgkin (EH). Encontró que eran 108 hombres y solamente 3 mujeres. Y el riesgo más importante además del sexo (que pudiera estar dado por la prevalencia en general) era que la vía de contagio fuera homosexual.

Gail, Pluda et al en 1991, hicieron proyecciones sobre la incidencia del LNHASIDA, basados en los conocimientos de la época. Y propusieron que el 3% de los pacientes que se les hace el diagnóstico de SIDA tienen en ese momento LNH. Que en los subsecuentes años, de los pacientes con LNH entre el 8% y 27% de los casos tendría SIDA.

TESTS CON  
LÍNEAS DE ORIGEN



## FISIOPATOLOGÍA

Desde que aparecieron los primeros casos de LNHASIDA, se ha tratado de dar una explicación a la etiopatogenia de esta entidad. Letvine et al en 1983, demostraron que el VIH se encontraba en el tejido linfoide, al infectar macacos cuando se les trasplantaba ese tejido de macacos infectados.

Lipscomb et al en 1983, encontró que aquellos pacientes infectados (inicialmente homosexuales masculinos) tenían un gran riesgo para desarrollar linfomas de células B. Postularon que la linfadenopatía inicial de carácter crónico era el resultado de infección por Virus de Epstein Barr (VEB), y que posteriormente se transformaría en el LNH. Además, ellos encontraron que los pacientes con LNHASIDA de tipo Burkitt tenían en el 100% seropositividad a VEB, pero, además, vieron que el genoma del VEB se encontraba en la célula y aparentemente este era el causante de la t(8;14).

En 1991 Beral et al propuso que el agente viral, presumiblemente el VEB, jugaba un papel importante en la etiopatogenia pero aparentemente no era el único factor para desarrollar LNHASIDA.

El grupo de loachim, también en 1983; supuso un origen viral para la linfadenopatía y para el linfoma; pero en la revisión de 1991, encontró que no todos los pacientes tenían sexología positiva para EVB pero encontró una relación muy estrecha entre el número de linfocitos T, especialmente aquellos CD4<sup>+</sup>. Ragni (1993) en pacientes con hemofilia encontró solamente el 36% de DNA de VEB por FISH en pacientes con LNHASIDA.

Apoyando la teoría del origen viral; Sheibani et al en 1990, revisó los casos de pacientes con LNHASIDA. Y extrajeron DNA y determinaron por reacción en polimerasa en cadena (PCR) la presencia de VIH, la cual fue positiva por lo cual es considerado como el agente etiológico.

Pluda et al en 1990, siguiendo la teoría multicausal para el LNHASIDA encontró que aquellos pacientes con infección sintomática y que logran supervivencias de hasta 3 años, tienen aumentado el riesgo de desarrollar LNHASIDA, y aparentemente en relación con las cuentas disminuidas de linfocitos CD4<sup>+</sup>.

En cuenta a los LNHASIDA primarios del tracto anorectal, el grupo de loachim en 1997, encontró que eran más frecuentes que en la población en general, que se presentaban a menor edad (34 vs. 66.5 años en la población con SIDA y población sana respectivamente), más activos, inmunofenotipo B (en ambos grupos) y asociados estrechamente al VEB (100%.vs 0%).

Carbone et al en 1997, determinó la expresión de BCL-6 y su relación con el VEB específicamente la proteína latente de membrana tipo 1, y encontró que

TRABAJOS CON  
LA COMISIÓN

eran excluyentes el uno del otro. Sugieren que los linfomas con expresión de BCL-6 provienen de los centros germinales y aparentemente no son causados por el VEB.

Ragni et al en 1993, dentro de su revisión de LNHASIDA en pacientes con hemofilia e infectados por transfusión de componentes sanguíneos encontraron que de los 3041 hemofílicos tratados entre 1978 y 1989, el 57% (1295) eran VIH+, el 20% (253) de estos últimos desarrollaron SIDA y de ellos el 6% (14) desarrollaron LNH; por lo que el VIH+ da un riesgo en hemofílicos de 36.5 veces comparadas con los VIH-. Y se ve que la neoplasia más frecuente en este grupo es el LNH y no el SK. La incidencia de carcinomas de células basales es de 18.3 veces en pacientes VIH+ comparada con los VIH-.

Chaganti et al en 1983, demostraron que las translocaciones más frecuentes en aquellos pacientes con LNHASIDA tipo Burkitt eran la t(8;14) y la t(8;22).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas de los pacientes con LNHASIDA difieren en gran medida con aquellos seronegativos para VIH. Pero existe similitud entre el LNHASIDA y el LNH asociado a trasplante de médula ósea (TMO), en estos pacientes, cabe recordar son sometidos a inmunosupresión por períodos prolongados,

Se describe que los pacientes con LNHASIDA por lo general se presentan en etapas más tardías, con presentación extranodal preferentemente, curso clínico muy activo, aparente quimioresistencia. A todo ello hay que agregar que la inmunodeficiencia se exagera, así como las citopenias; lo que tiene como resultado un paciente aún más inmunocomprometido, con los riesgos que ello conlleva.

Knowles, Dalla-Favera et al (1988) reportó 105 pacientes con neoplasias linfoides asociadas a SIDA los que fueron vistos entre 1981 y 1986 en el New York university Medical Center. Encontraron que la gran mayoría correspondía a LNHASIDA (85%), pero había Linfoma de Hodgkin (12%) y leucemia linfocítica crónica (LLCASIDA) (3%). En el estudio de las células todos los LNHASIDA fueron de estirpe B, y por el contrario las LLCASIDA eran en su totalidad de origen T. El 69% de los LNHASIDA eran de alto grado y el 31% de grado intermedio.

En la revisión del grupo de loachim (1991), encontró a 111 pacientes de los cuales eran 100 LNH y 11 EH. Los pacientes con EH (en comparación con la población sin SIDA) se encontraban en estadios avanzados, con grado histológico alto y frecuente involucro a médula ósea. Mientras que en los pacientes con LNH, tenían por lo general presentación extranodal 61% siendo el tracto digestivo, la cavidad oral y el ano y recto los sitios mas frecuentes de presentación. En una nueva publicación en 1987 este grupo encontró que en la población normal los linfomas del tracto gastrointestinal representaban el 9% del total y los del tracto anorectal eran el 9% de ellos; pero en la población homosexual masculina con SIDA eran del 26% de todos.

Los sitios extranodales más frecuentemente involucrados son: Médula ósea, sistema nervioso central, hígado y tracto gastrointestinal principalmente. Otros sitios afectados son pulmones, pericardio, corazón y hueso. El porcentaje de involucro extranodal al momento del diagnóstico es de aproximadamente 75 a 95%; y como única manifestación es de aproximadamente 30%.

El grupo Italiano de Monfadrini, en 1990, encontró que la presentación clínica del LNHASIDA y su evolución era diferente entre los pacientes que se contagiaron de VIH por prácticas homosexuales y aquellos por uso de drogas intravenosas (IVDU). La edad era 26 años para IVDU y 38 para homosexuales, todos ellos tenían diagnóstico previo de SIDA, histología de grado intermedio o alto 96 vs 86%; tipo Burkitt 29 vs 40% (p NS), inmunoblástico 46 vs 27% (p NS).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Solamente el 47% de los pacientes recibieron quimioterapia dada la rápida progresión de sus enfermedades.

De los pacientes hemofílicos del grupo de Ragni (1993) el 93% de ellos tenían presentación extranodal. El 74% en EC IV, 21% EC II y 5% IE. La cuenta promedio de CD4<sup>+</sup> era de 0.064 células x10<sup>9</sup>/l. El tiempo de latencia del LNH en pacientes VIH+ es de 59 meses. Y la supervivencia de este grupo es de 28 semanas.

Los LNHASIDA se pueden clasificar de acuerdo a su distribución y forma de presentación, como:

1. - LINFOMA PRIMARIO DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (LNHPSNC) Representa esta entidad aproximadamente el 20% de todos los casos de LNHASIDA
2. - LINFOMA SISTÉMICO
3. - LINFOMA PRIMARIO DE EFUSION. Es conocido también como linfoma basado en una cavidad corporal (LBCC). Es una entidad descrita al aparecer el SIDA, además de que se ha asociado con infección concurrente por el virus de herpes humano tipo 8 (descubierto en 1994)

## HISTOPATOLOGÍA

Los tipos histopatológicos de los LNHASIDA, son varios, y se clasifican como de grado intermedio o de grado alto de acuerdo a la Working Formulation, y se presentan en la tabla 3.

Sabatini et al en 1983, encontró que los pacientes con SIDA, la ontogenia del LNH no era exclusivamente de tipo B, como la había propuesto Lipscomb. Y que también era factible encontrar de estirpe T, y reportó (aparentemente el primer caso de) un LNH de estirpe T, en una mujer con SIDA y SK. Ioachim en su serie de 100 pacientes no encontró ningún paciente con estirpe T.

En el estudio de Beral et al (1990 v. Epidemiología), encontró que los subtipos histológicos de los 2824 casos eran: inmunoblástico 60% (1686), primario de sistema nervioso central 19% (548) y Burkitt 21% (590).

Tabla 3. Tipos histológicos de linfomas asociados a SIDA.

Tipo histológico
Inmunoblástico
Células grandes
Células pequeñas no hendidas
Burkitt ó tipo Burkitt
Difuso de células grandes
Anaplásico de células grandes (KI-1 <sup>+</sup> )
Otros

## HIPERPLASIA FOLICULAR

Ioachim et al en 1993, describió las características histopatológicas de la hiperplasia folicular la cual se encontraba presente en los pacientes con SIDA. Y determinó que los hallazgos eran: Lesiones uniformes, con hemorragias focales, gran hiperplasia de los centros germinales, destrucción celular extensa, acumulación de neutrófilos, fagocitosis de restos nucleares, proliferación de vasos sanguíneos, inmunoblastos y agregados "peculiares" de células claras. Y demostró que esta lesión inicial podía progresar hacia LNH o SK.

## ESTADIFICACIÓN DEL LNH

La estadificación es un punto muy importante, dado que en esta se basa el tratamiento y como se ha demostrado, también establece el pronóstico de los pacientes.

Los procedimientos diagnósticos requeridos como estándares para tener una adecuada y útil estadificación se resumen en la tabla 4. Pero estos procedimientos pueden variar de acuerdo a la infraestructura de cada uno de los centros oncológicos.

Tabla 4. Procedimientos diagnósticos estándares

Procedimiento
Historia clínica exhaustiva
Citología hemática
Escrutinio bioquímico: Deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, ácido úrico, creatinina, calcio y albúmina
Tomografía axial computada de cuello, tórax, abdomen y pelvis
Aspirado de médula ósea con biopsia ósea
Punción lumbar
Endoscopia gastrointestinal en pacientes con involucro del anillo de Waldeyer o con síntomas abdominales
Evaluación citológica de líquidos en tercer espacio (Pleural o peritoneal)
Inmunofenotipo del espécimen de patología
Otros exámenes radiológicos según hallazgos clínicos (Resonancia magnética nuclear, rastreo con galio, ultrasonido y otros)
Otros exámenes bioquímicos ( $\beta 2$ -microglobulina, IL-2 ó factor de necrosis tisular)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La realización del mayor número de estos procedimientos diagnósticos permite establecer principalmente, el pronóstico del paciente de acuerdo, básicamente a la extensión de la enfermedad.

Con algunos de los procedimientos, arriba comentados, podemos catalogar a los pacientes de acuerdo a la Ann Arbor. (Esta clasificación se muestra en la tabla 5).

Esta clasificación se basa principalmente en la cantidad de regiones ganglionares involucradas, y su relación con el diafragma de ellas. Es por ello que

la exploración física es muy importante, pero existen sitios (v.g. mediastino, retroperitoneo, etcétera) que no pueden ser explorados de manera adecuada, por ello, se debe de complementar con algunos procedimientos (v.g. aspirado de médula ósea, tomografía axial computada (TAC), etcétera).

Tabla 5. Clasificación de Ann Arbor.

Estadio	Definición
<b>I</b>	Involucro de una región de ganglios linfáticos o de un sitio extranodal
<b>II</b>	Involucro de dos o más regiones de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma. O un sitio extranodal y una o más regiones de ganglios linfáticos
<b>III</b>	Involucro de regiones ganglionares de ambos lados del diafragma, que pueden acompañarse de un sitio extranodal
<b>IV</b>	Involucro difuso o diseminado de uno o más órganos extranodales, con o sin involucro ganglionar
<b>A</b>	Sin la presencia de síntomas B (ver abajo)
<b>B</b>	Presencia de Fiebre, diaforesis profusa nocturna y pérdida de peso de >10% en los últimos seis meses

Esta clasificación fue propuesta en el año de 1971, y diseñada básicamente para la entonces llamada enfermedad de Hodgkin. Por lo que dado el avance de la ciencia se ha tenido que modificar paulatinamente.

En 1989, se realizaron algunas modificaciones en la reunión de Costwold. Estas modificaciones básicamente son cuatro, a decir: 1. La TAC debe de ser un procedimiento estándar para valorar ganglios en tórax y subdiafragmáticos. 2. El criterio para inferir involucro o esplénico, deben de ser dos o más lesiones focales. 3. Se deberá agregar el sufijo X, cuando se demuestren lesiones mayores de 10 centímetros, o mayores a 1/3 del diámetro torácico (cuando se encuentren en tórax). 4. Así como, el criterio de Remisión Completa No Confirmada.

Existen algunas otras clasificaciones propuestas para algunos tipos específicos de LNH, como para Linfomas de Burkitt, linfomas de células pequeñas no hendidas y linfomas linfoblásticos. Dado que los pacientes con LNHASIDA presentan estos tipos de linfomas, revisamos las clasificaciones para cada uno de estos linfomas.

Para los linfomas de Burkitt la clasificación, que se utiliza es la propuesta por el Instituto de Cáncer de Uganda, en donde la incidencia de este tipo de tumor es muy alta, por lo que la experiencia es buena. (v. tabla 6)

Tabla 6. Clasificación del Instituto de cáncer de Uganda para LNH de Burkitt

Estadio	Definición
<b>A</b>	Tumor único localizado fuera del abdomen
<b>AR</b>	Tumor abdominal resecado completamente sin enfermedad fuera del abdomen
<b>B</b>	Múltiples tumores fuera del abdomen
<b>C</b>	Tumor abdominal con o sin un tumor en la mandíbula
<b>D</b>	Tumor abdominal con otros tumores fuera del abdomen, aparte de un tumor en la mandíbula

La clasificación de los LNH de células pequeñas no hendidas, fue propuesta por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (ver tabla 7). Pero dado que esta clasificación es compleja y ciertamente confusa, es poco utilizada.

Tabla 7: Clasificación de los LNH de células pequeñas no hendidas del NCI.

Estadio	Definición
<b>I</b>	Tumor único localizado fuera del abdomen
<b>IR</b>	Tumor abdominal resecado
<b>II</b>	Múltiples sitios fuera del abdomen, excluyendo médula ósea y sistema nervioso central
<b>III<sub>A</sub></b>	Tumor abdominal no resecado o tumor epidural que no se incluya en los estadios IV
<b>III<sub>B</sub></b>	Tumor en el abdomen o fuera de él sin involucro a médula ósea
<b>IV<sub>A</sub></b>	Involucro a médula ósea, sin involucro abdominal o de sistema nervioso central
<b>IV<sub>B</sub></b>	Médula ósea y tumor abdominal
<b>IV<sub>C</sub></b>	Enfermedad en sistema nervioso central (líquido cefalorraquídeo con pleocitosis y/o parálisis de pares craneales)

Y finalmente la clasificación igualmente propuesta por el NCI, para el linfoma linfoblástico se muestra abajo (tabla 8), y nos ayuda para poder establecer hasta cierto punto la barrera entre el linfoma y la leucemia, que algunas veces es difícil definir.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Tabla 8. Clasificación del LNH linfoblástico del NCI

Estadio	Definición
I	Tumor único localizado fuera del tórax
II	Múltiples sitios fuera del tórax, excluyendo médula ósea y sistema nervioso central
III <sub>A</sub>	Tumor mediastinal (tímico) único
III <sub>B</sub>	Tumor mediastinal con derrame pleural, o tumor mediastinal con enfermedad fuera del tórax excluyendo médula ósea
IV <sub>A</sub>	Enfermedad en sistema nervioso central (líquido cefalorraquídeo con pleocitosis y/o parálisis de pares craneales) sin involucro a médula ósea
IV <sub>B</sub>	Médula ósea y tumor torácico (sin involucro a sistema nervioso central)
IV <sub>C</sub>	Médula ósea y tumor fuera del tórax (sin involucro a sistema nervioso central)
IV <sub>D</sub>	Enfermedad en médula ósea y sistema nervioso central

Algunos autores proponen que los estadios IV<sub>B</sub>, IV<sub>C</sub> Y IV<sub>D</sub>, deberían de ser diagnosticados como leucemia aguda.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## PRONÓSTICO

### ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL

El Índice Pronóstico Internacional (IPI), que fue diseñado en el año de 1993. Propuesto inicialmente para predecir la supervivencia de los pacientes con LNH incluidos dentro del grupo de linfomas de alto grado, de acuerdo a la Working formulation (v. histopatología). Posteriormente se ha demostrado que este índice es aplicable a los linfomas de grado intermedio. El índice pronóstico es el siguiente.

**Tabla 9. Índice pronóstico internacional**

<b>Parámetros</b>
Nivel de actividad $\geq 2$
Deshidrogenasa láctica $>$ normal
Sitios extranodales $\geq 2$ sitios
Estadio de la enfermedad III o IV
Edad $>$ 60 años

La presencia de los parámetros anteriores van a dar como resultado la formación de diferentes grupos pronósticos o de riesgo (ver tabla 10).

**Tabla 10. Grupos del IPI**

<b>Grupo de riesgo</b>	<b>Número de factores</b>
Bajo	0 a 1
Intermedio bajo	2
Intermedio alto	3
Alto	4 o 5

Lo que determina la supervivencia siendo esta de 60, 40, 30 y 20 meses para los pacientes con LNH pero aproximadamente de 42, 30, 12 y 15 semanas para los pacientes con LNHASIDA.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CRITERIOS ESTANDAR DE RESPUESTA DE LINFOMA NO HODGKIN

Existen varios criterios para evaluar las respuestas del tumor por lo que recientemente se ha tratado de establecer un consenso para que las comparaciones entre estudios sean lo más válidas posibles, así como comparables entre sí.

Dentro de las recomendaciones, de las respuestas al tratamiento que se evalúan encontramos remisión completa, remisión completa no confirmada, remisión parcial, enfermedad estable, enfermedad progresiva y recaída. Estos se definen puntualmente en los siguientes párrafos y se resumen en la tabla CE.1.

### 1. Remisión completa (RC)

- A. Desaparición completa de toda la enfermedad detectada clínicamente y radiográficamente; así como los síntomas relacionados con la enfermedad si es que existían. También se deben normalizar las alteraciones bioquímicas (v.g. DHL).
- B. Todas las adenopatías deberán ser menores a 1.5cms en su diámetro mayor (ESDM). Aquellas que inicialmente medían de 1.1 a 1.5cms de diámetro mayor deberán ser menores a 1 cm. O se pueden considerar resueltas cuando exista una disminución de más del 75% en la suma de sus diámetros.
- C. El bazo si inicialmente se encontraba crecido, después del tratamiento no deberá ser palpable. Así mismo las lesiones en otros órganos, deberán desaparecer igualmente.
- D. Si la médula ósea estaba infiltrada por el linfoma, al final del tratamiento se deberá hacer el aspirado en el mismo sitio que al inicio.

### 2. Remisión Completa No Confirmada (RC NC)

- a. El paciente debe de cumplir exactamente con los criterios 1 y 3 de la remisión completa y, además, tener uno por lo menos de los siguientes puntos.
- b. Un ganglio residual mayor de 1.5cms en su diámetro mayor, pero que haya reducido en más del 75% ESDM respecto a su tamaño inicial. Los conglomerados deberán de haber reducido más del 75%.
- c. Médula ósea indeterminada, es aquella que no se encuentra propiamente infiltrada, pero se encuentra hiperplásica peso sin atipla celular o de su arquitectura.

### 3. Remisión Parcial (RP)

- A. Disminución mayor al 50% ESDM de las seis adenopatías mayores. Y estas deben ser seleccionadas de acuerdo a los siguientes criterios:
  - I. Deben ser claramente mensurables en dos diámetros perpendiculares entre sí.
  - II. Deben encontrarse los más distantes entre sí, según sea posible.
  - III. Se deben incluir adenopatías del mediastino y/o retroperitoneo cuando estas áreas se encuentren afectadas.
- B. No hay incremento en el tamaño del bazo, hígado u otros órganos.
- C. Los nódulos esplénicos o hepáticos (de haber existido) deberán haber reducido en por lo menos 50% ESDM.
- D. Con excepción de los nódulos esplénicos y hepáticos, el involucro en otros órganos debe ser claramente valorable y no encontrarse enfermedad.
- E. La evaluación de la médula ósea es irrelevante para este grupo.
- F. No hay nuevos sitios con enfermedad.

### 4. Enfermedad Estable (EE)

- A. Se define como respuesta inferior a la Respuesta parcial, pero mayor que la enfermedad progresiva.

### 5. Enfermedad Progresiva

- A. Incremento mayor al 50% ESDM del diámetro menor obtenido.
- B. Aparición de nuevas lesiones posterior al término del tratamiento.

### 6. Recaída (Re)

- A. Aparición de nuevas lesiones o incremento mayor al 50% de los sitios involucrados
- B. Incremento de más del 50% de cualquier ganglio mayor a 1cm en su diámetro menor o ESDM de más de un ganglio.

La evaluación de la respuesta, actualmente se debe de hacer sobre la base de los criterios clínicos radiográficos y patológicos (médula ósea):

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla 11. Definiciones de los puntos finales

<b>Categoría</b>	<b>Examen físico</b>	<b>Ganglios</b>	<b>Masas de ganglios</b>	<b>Médula ósea</b>
<b>CR</b>	Normal	Normal	Normal	Normal
<b>CR NC</b>	Normal	Normal	Normal	Indeterminada
	Normal	Normal	>75% disminución	Normal o indeterminada
<b>PR</b>	Normal	Normal	Normal	Positiva
	Normal	>50% disminución	>50% disminución	Irrelevante
	Disminución del bazo o hígado	>50% disminución	>50% disminución	Irrelevante
<b>Recaída</b>	Aumento del hígado o bazo,	Nuevos o incremento	Nuevos o incremento	Reaparición
<b>Progresión</b>	nuevos sitios			

Los puntos finales (o puntos a evaluar) de los protocolos de estudio así mismo han sido estandarizados con los mismos fines que las respuestas al tratamiento y se resumen en la tabla 12.

Tabla 12. Definiciones de los puntos finales

<b>Punto final</b>	<b>Categoría de respuesta</b>	<b>Definición</b>	<b>Punto de partida</b>
<b>Supervivencia general</b>	Todos los pacientes	Muerte por cualquier causa	Entrada al protocolo
<b>Supervivencia libre de eventos</b>	RC, RCu y PR	Falla ó muerte por cualquier causa	Entrada al protocolo
<b>Supervivencia libre de progresión</b>	Todos los pacientes	Progresión de la enfermedad o muerte por LNH	Entrada al protocolo
<b>Supervivencia libre de enfermedad</b>	RC y RCu	Tiempo de recaída	Primera documentación de respuesta
<b>Duración de la respuesta</b>	RC, RCu y PR	Tiempo para la recaída o progresión	Primera documentación de respuesta
<b>Tiempo al siguiente tratamiento</b>	Todos los pacientes	Tiempo cuando se requirió el nuevo tratamiento	Entrada al protocolo
<b>Muerte causa específica</b>	Todos los pacientes	Muerte relacionada con LNH	Muerte

TESIS CON  
FOLIO ORIGINAL

## FACTORES PRONÓSTICO

Se han postulado muchos factores pronósticos para estos pacientes, los que concuerdan en la mayoría de los reportes se presentan en la tabla A.

Tabla 1. Factores pronósticos para LNH asociado a SIDA

<b>Factores pronósticos</b>
<b>Estadio clínico (del SIDA y del LNH)</b>
<b>Edad</b>
<b>Nivel funcional</b>
<b>Tipos histológicos</b>
<b>Afección en médula ósea</b>
<b>Afección en sistema nervioso central</b>
<b>Afección extranodal</b>
<b>Diagnóstico de SIDA previo al de LNH</b>
<b>Recuento de linfocitos CD4+</b>
<b>Entidades concomitantes (sarcoma de Kaposi, infecciones oportunistas)</b>

Levine, Kaplan et al (1990) en su primer reporte demostraron que los factores pronósticos más importantes son diagnóstico previo de SIDA, involucro a médula ósea y estadios clínicos IV.

Posteriormente el grupo de San Francisco de Kaplan et al (1997), realizaron un análisis de variables múltiples, y encontraron que los factores asociados con la disminución de la supervivencia fueron edad mayor de 35 años, historia de uso de drogas intravenosas, enfermedad en etapa III o IV y recuentos de CD4<sup>+</sup> menores de 100 células por milímetro cúbico. Las tasas de supervivencia mediana fueron de 46 semanas para los pacientes con un sólo factor de riesgo o con ninguno, 44 semanas para los pacientes con 2 factores riesgo y 18 semanas para los pacientes con 3 ó más de estos factores de riesgo.

Un estudio reciente del mismo grupo<sup>1</sup>, demostró que la supervivencia promedio de los pacientes con LNHASIDA actualmente es de 46 semanas, y existen tan solo cuatro factores pronósticos, a decir: edad mayor a 35 años, utilizador de drogas por vía intravenosa, estadios clínicos III y IV así como cuentas de CD4<sup>+</sup> menores a 100/ $\mu$ l (mismos que los descritos anteriormente). Y encontraron que la supervivencia a 144 semanas, el 29.5% de los pacientes que tenían un factor de riesgo o ninguno se encontraban vivos; el 16.9% de los que tenían dos factores y el 0% de los que tenían tres o cuatro factores.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **LINFOMA NO HODGKIN PRIMARIO DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (LNHPSNC)**

Los pacientes con LNHPSCN asociado a SIDA, según algunos estudios tienen una enfermedad subyacente relacionada con el VIH más grave, que el resto de pacientes. La mayoría de los pacientes con linfoma en sistema nervioso central tienen historia de infecciones oportunistas de repetición y aparentemente son los más inmunocomprometidos; mientras que, el 75% de los pacientes con linfoma extracraneal no tienen inmunocompromiso severo ni infecciones oportunistas asociadas.

Pluda et al, encontraron que los pacientes con LNHPSCN tenían una mayor incidencia de un diagnóstico previo del SIDA (73%) comparados con el resto (37%), un recuento de CD4+ menor (30/dL contra 189/dL), y una menor supervivencia (2.5 meses contra 6.0 meses). También este grupo demostró que algunos factores como Karnofsky menor del 70%, diagnóstico previo de SIDA y afección de la médula ósea, eran de mal pronóstico y estimaron la supervivencia para este grupo con los tres factores de riesgo de 4.0 meses, mientras que para el resto de la población el tiempo era de 11.3 meses.

Estos linfomas difieren en sus características moleculares, presuntos mecanismos patogénicos, tratamiento y resultados clínicos cuando se comparan con los de la población seronegativa para VIH. Los tres primeros subtipos histopatológicos aparentemente están distribuidos uniformemente y representan aproximadamente el 75% de todos. Todos los subtipos se deben de considerar como enfermedad activa.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## TRATAMIENTO

Dado que tenemos un mejor entendimiento acerca de la patogenia de los LNHASIDA el tratamiento debería ser más exitoso, pero desgraciadamente no hay podido ser mejorado en mucho con respecto a los informes iniciales.

Monfradini et al en 1990 reportó un grupo de tratamiento comparativo entre CHOP y tipo-CHOP, en pacientes con LNHASIDA homosexuales e IVDU. Encontraron que las tasas de respuestas completas eran mayores para aquellos que reciben dosis completas, comparado con las dosis reducidas. Pero las supervivencias son similares (promedio 3.6 meses) entre ambos grupos así como las toxicidades.

Kaplan et al en 1991, en un grupo de 192 pacientes, establecieron dos brazos de tratamiento (m-BACOD a dosis bajas o a dosis estándar). Y ellos no encontraron diferencia entre estos dos esquemas de tratamiento desde el punto de vista de eficacia para una supervivencia libre de enfermedad, supervivencia media, o proporción de riesgo de muerte. Todo ello con un Nivel de evidencia de 1iiA.

Levine, Kaplan et al (1991) utilizaron quimioterapia a dosis bajas con profilaxis a SNC y AZT. Incluyeron 42 pacientes con LNHASIDA y les administraron m-bacod (ver tabla) repitiendo el esquema cada 28 días, agregando AZT a partir del 4 a 6 ciclo y radioterapia a cráneo total en aquellos pacientes con LNHPNSC. La tasa de respuestas fue del 51%, las respuestas completas de 46%, recaídas de estos 25%. La supervivencia para todos fue de 22 semanas, para los que obtuvieron respuestas completas de 60 semanas.

Tabla 13. Esquema de tratamiento de Kaplan et al

<b>Droga</b>	<b>Dosis</b>	<b>Día</b>
<b>Ciclofosfamida</b>	300 mg/m <sup>2</sup>	Día 1
<b>Adriamicina</b>	25 mg/m <sup>2</sup>	Día 1
<b>Vincristina</b>	1.4 mg/m <sup>2</sup>	Día 1
<b>Bleomicina</b>	4 mg/m <sup>2</sup>	Día 1
<b>Dexametasona</b>	3 mg/m <sup>2</sup>	Días 1 al 5
<b>Metotrexate</b>	500 mg/m <sup>2</sup>	Día 15
<b>Leucovorin</b>	Rescate	Día 16
<b>Ara-C Intratecal</b>	50 mg	Días 1, 8, 21 y 28

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Schürmann et al en 1995, propuso el tratamiento intensivo con MACOP-B para los pacientes con LNHASIDA. En su grupo de estudio se incluyeron 8 pacientes, cuatro de ellos tenían diagnóstico previo de HIV+. La cuenta promedio de linfocitos CD4+ era de 0.079 células x 10<sup>9</sup>/l (0.016 a 0.330). Cuatro pacientes obtuvieron respuestas completas, el resto progreso durante el tratamiento y murió. La supervivencia media fue de 16 semanas (4 a 344 semanas). Las causas



principales en la reducción de la supervivencia fueron progresión a sistema nervioso central e infecciones oportunistas. La tolerancia al tratamiento fue pobre con hospitalizaciones repetidas. Y proponen que estos pacientes deben de llevar profilaxis a SNC con metotrexate, así como soporte con factores estimulantes de colonias.

En resumen las recomendaciones actuales para el tratamiento de estos pacientes dependerán básicamente de la cantidad de linfocitos CD4<sup>+</sup>, el tipo de linfoma y la localización. Aún cuando esto no está consensado por lo cual no es estándar.

Tabla 14. Modificaciones básicas del tratamiento

Dosis	Normal	Reducida
CD4 <sup>+</sup> <200/mm <sup>3</sup>		X
CD4 <sup>+</sup> >200/mm <sup>3</sup>	X	
LPSNC		X
Linfomas de células pequeñas no hendidas		X

Kaplan et al, ha tratado pacientes con los siguientes esquemas CHOP, M-BACOD, PROMACE-MOPP, COMLA, CVP, COMP y COMET-A.

El AZT que es un fármaco muy importante en el tratamiento del SIDA, inicialmente fue diseñado para combatir neoplasias, y de hecho se ha reportado involución de LN HASIDA cuando los pacientes recibieron solamente AZT.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## PROFILAXIS CONTRA INFECCIONES

Además de la quimioterapia se debe de considerar la profilaxis contra infecciones, en todos los pacientes. En aquellos pacientes con linfomas de células pequeñas no hendidas se debe de considerar profilaxis meníngea cuando se encuentre el linfoma en médula ósea, senos paranasales y/o enfermedad epidural.

Necesariamente deberán todos continuar con una terapia antiretroviral efectiva, en la cual se deberá tener presente que algunos fármacos interaccionan e inhiben a los inhibidores de proteasas.

Existen algunas evidencias que demuestran que los pacientes con LNHASIDA, deben de recibir factores estimulantes de colonias para disminuir la morbilidad y la mortalidad asociada a la inmunosupresión agregada por la quimioterapia.

Los esquemas propuestos son FEC-GM ó FEC-G. Y en las siguientes líneas se exponen algunos de los resultados obtenidos.

Kaplan et al, en 1991, comparó tres grupos, a los cuales les ofrecía:

1. Grupo control sin FEC.
2. Grupo con FEC-GM a dosis de 700µg/día, del día 1 al 10.
3. Grupo con FEC-GM a dosis de 700µg/día, del día 4 al 13.

No encontró diferencia entre los grupos uno y dos, pero si existía diferencia entre el grupo tres y el resto. La diferencia dado por una menor cantidad de hospitalizaciones asociadas a fiebre y neutropenia, menor cantidad de ciclos de quimioterapia. Y todo lo anterior tenía como resultado aumento del porcentaje de respuestas completas (67, 60 y 70% respectivamente), así como un aumento de la supervivencia (9, 8 y 11.4 meses respectivamente).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## MATERIAL Y METODOS

Para el estudio se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de síndrome de inmunodeficiencia adquirida y linfoma no Hodgkin que habían consultado al Instituto Nacional de Cancerología, México. En el período comprendido desde enero de 1983 a diciembre de 1998.

Se excluyeron aquellos pacientes, en los cuales los datos consignados en el expediente eran insuficientes.

Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de Linfoma Primario de Sistema Nervioso Central y Linfoma primario de efusión dado que son entidades completamente distintas al linfoma sistémico; además solamente eran cuatro pacientes con LNHPNC y ninguno primario de efusión.

Dado el pequeño número de pacientes que logran cumplir con el seguimiento mínimo de un mes de acuerdo a los criterios estándares; en este estudio se incluyeron a todos los pacientes aún cuando el seguimiento sea menor a un mes, y su valor se discute mas adelante.

Las variables analizadas incluyen aspectos clínicos (antecedentes, evolución del SIDA y/o VIH, sitio de presentación, localización etcétera), así mismo, aspectos de laboratorios (citología hemática, química sanguínea, etcétera) y algunos otros más sofisticados para la estadificación tanto del SIDA (Linfocitos CD4+) y del LNH (tomografía, etcétera).

El análisis estadístico fue descriptivo y las curvas de supervivencia de acuerdo a Kaplan-Meyer. Así mismo se realizó análisis univariado y multivariado.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## OBJETIVOS

### GENERALES

1. - Conocer las características del Linfoma No Hodgkin en la población mexicana que acude al Instituto Nacional de Cancerología, con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, para poder establecer de acuerdo con ello, esquemas adecuados para el diagnóstico y tratamiento.

### ESPECÍFICOS

1. Determinar las características demográficas de los pacientes portadores de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) quienes desarrollan durante esta enfermedad Linfoma No Hodgkin (LNH) y que acuden al Instituto Nacional de Cancerología de México
2. Conocer los estadios clínicos, los índices pronósticos estándares para la población mundial y su utilidad en nuestra población
3. Determinar la posibilidad de modificar el Índice Pronóstico Internacional, y establecer modificaciones para el grupo de pacientes con SIDA y LNH.
4. Conocer los esquemas de quimioterapia utilizados, el número de ciclos y tratar de determinar en base a las características individuales la mejor opción terapéutica.
5. Conocer la toxicidad, los efectos adversos y complicaciones asociadas a la quimioterapia.
6. Determinar el papel del AZT en pacientes con LNHASIDA.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

### CARACTERISTICAS DEMOGRÁFICAS

La incidencia del LNHASIDA, en la población del INCAn presenta aspectos demográficos similares a los encontrados en la población con SIDA que no son portadores. De aquí tenemos que la prevalencia del SIDA de acuerdo al sexo es masculino 86% y femenino 14% (gráfica 1); mientras que en pacientes con LNH es de 86% y 14% respectivamente (gráfica 2).

De acuerdo a la edad, nosotros igualmente encontramos resultados concordantes con los publicados por la UN-OMS-CONASIDA. Y tenemos que el grupo que mas linfoma presenta es aquel que se encuentra entre los 20 y 29 años (34.5%), de ahí le siguen en frecuencia el grupo de 30 a 39, el de 40 a 49 y el de 50 a 59 con 31%, 24% y 10.5% respectivamente (gráfica 3).

La vía de transmisión del SIDA o VIH es la homosexual tanto en la población sin linfoma como en los portadores del mismo. (gráficos 4 y 5).

La relación entre la presentación del SIDA y la aparición del LNH de acuerdo a la literatura es de importancia, pero nosotros no encontramos diferencia entre ellos; en la mayoría de los pacientes tenemos que el diagnóstico del SIDA se realizó de manera casi concomitante con el del linfoma, y a medida de que se aleja del momento del diagnóstico del SIDA, el número de diagnósticos de LNH disminuyó considerablemente. (gráfica 6).

Existen reportes en los que se menciona que el tiempo de exposición del paciente a antirretrovirales esta en relación con el riesgo de desarrollar un LNH 8ver arriba), pero nosotros encontramos solamente un pequeño número de pacientes que recibieron antirretrovirales 17% (gráfica 7).

Clásicamente el LNHASIDA se ha catalogado como una enfermedad que al momento del diagnóstico se encuentra diseminada, es decir en un estadio avanzado. Nuestros datos no concuerdan con la literatura ya que un gran porcentaje de pacientes se encuentran en estadios tempranos (21%), salvo por este grupo que aparentemente tiene causas específicas que discutiremos mas adelante la distribución es de acuerdo a lo reportado (gráfica 8).

Otra característica distintiva de esta entidad es el gran número de pacientes con afección extraganglionar; y aquí encontramos que el 67% de nuestros pacientes solamente tenían afección extraganglionar, el 19% solamente afección ganglionar mientras que el resto afección en ambos niveles (gráfica 9). Los sitios

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

más comúnmente afectados son tracto gastrointestinal 29%, región de cabeza y cuello 21%, piel y partes nobles 17%, médula ósea 21% y otros 10% (gráfico 10).

En cuanto al índice pronóstico, aquí si encontramos concordancia con lo reportado por otros grupos, que consiste en que la mayoría de los pacientes se encuentran con índices altos (gráfico 11).

Los tipos histológicos son muy variados, el más frecuente de ellos es en Inmunoblástico 28%; y le siguen el difuso de células grandes 21%, el angiocéntrico 17%, el tipo Burkitt 14% y el grupo de no clasificables y otros corresponde el 20% (gráfico 12).

Se calcularon los datos de hemoglobina, hematocrito, leucocitos, linfocitos y plaquetas, deshidrogenasa láctica, albúmina y globulina dado que en el análisis posterior no tuvieron significancia estadística no se incluyen en estas tablas.

La literatura concuerda en la importancia de los niveles de los linfocitos CD4+, para la aparición y la supervivencia de los pacientes. En nuestro grupo encontramos que las cuentas de linfocitos fue de 46 células por  $\text{mm}^3$ , y el 73% de los pacientes tenían cuentas inferiores a las 50 células por  $\text{mm}^3$  (gráfico 13).

Dada la rápida progresión de la enfermedad pocos pacientes recibieron algún esquema de tratamiento 58% (gráfico 14). Las respuestas al tratamiento son muy buenas, el 53% de los pacientes que recibieron algún esquema de tratamiento alcanzaron respuestas completas, el 29% de ellos alcanzaron respuestas parciales y de ellos solamente el 18% presentó progresión de la enfermedad (gráfico 15).

A pesar de las buenas respuestas al tratamiento oncológico solamente el 10% de los pacientes se encuentran vivos, 3% perdidos y el 97% restante fallecieron. Las causas de muerte son como consecuencia del SIDA 56%, LNH 10% y otras 21% (porcentajes respecto al total de pacientes) (gráfico 16).

## **SUPERVIVENCIA**

La curva de supervivencia tiene una caída pronunciada en los primeros meses llegando hasta 0.38 en la semana 24, y después de este punto la supervivencia se mantiene, la supervivencia entre el grupo en general y la supervivencia por linfoma tiene una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.012$ ) (gráfico 17).

Las curvas de supervivencia en relación al índice pronóstico internacional no muestran diferencias significativas, y dado el pequeño grupo de pacientes en cada grupo en la gráfica 18, nosotros los agrupamos en índice bajo (bajo e intermedio bajo) y alto (intermedio alto y alto).

En cuanto a la supervivencia de acuerdo al estadio clínico, encontramos que los pacientes con una mejor supervivencia son los de estadios I y IV mientras que los de peor pronóstico son los de estadios II y III ( $p < 0.008$ ) (gráfico 19).

El hematocrito ocasionalmente ha sido nombrado como un factor pronóstico, nuestro grupo de pacientes mostraron que a menor hematocrito mayor supervivencia ( $p < 0.03$ ) (gráfico 20).

Otro resultado de laboratorio que en este grupo presentó importancia en relación a la supervivencia fue la cuenta de linfocitos totales ( $p < 0.04$ ) (gráfico 21), pero cuando esta supervivencia se trato de asociar con las cuentas de linfocitos CD4+, no se encontró diferencia ( $p > .999$ ) (gráfico 22).

La deshidrogenasa láctica que ha sido considerada como un factor pronóstico por excelencia del LNH, en este grupo de pacientes no demostró su utilidad ( $p > .11$ ), pero a pesar de ello, si existe una tendencia favorable para los pacientes con niveles normales (gráfico 23).

La albúmina que ha sido invocada por algunos como factor pronóstico, aquí no se encontró diferencia entre los grupos de albúmina normal y baja ( $p > .58$ ) (gráfico 24).

El hecho de recibir tratamiento contra el LNH fue el factor pronóstico más importante ( $p < .001$ ) (gráfico 25),

Dentro de los grupos de tratamiento la cirugía aparentemente mostró una gran importancia en el pronóstico (NS,  $p > .06$ ) pero dado el pequeño número de pacientes tratados con esta modalidad los resultados no son de importancia (gráfico 26).

La modalidad de tratamiento que si demostró utilidad aumentando la supervivencia es la quimioterapia ( $p < .001$ ) (gráfico 27), dado el pequeño grupo de pacientes tratado con cada esquema no se pueden hacer subdivisiones válidas, pero todos ellos excepto uno, recibieron dosis convencionales, y el único paciente que presentó toxicidad fue el de dosis reducidas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ANÁLISIS

El grupo de pacientes es muy pequeño por lo cual las conclusiones son válidas solamente para nuestro universo, pero no para la universalidad de la medicina. Además el estudio es descriptivo y retrospectivo por lo que para tener un mejor estudio deberemos de iniciar un protocolo prospectivo en el que se incluyan un mayor número de pacientes, lo cual puede dar como resultado un estudio de múltiples centros, en el cual el INCAN sea el órgano rector dado que es el único, con este estudio en tener información al respecto.

De acuerdo a lo publicado por otros grupos el LNHASIDA es distinto al LNH en pacientes sin SIDA, dado que se presenta a menor edad, preferentemente extraganglionar, con estadios clínicos avanzados. Pero en nuestra población encontramos un gran número de pacientes con estadios clínicos I y esto esta en relación con características endémicas de la epidemia de linfoma; Muñoz et al (en prensa) reporto una gran cantidad de pacientes con linfoma centrofacial angiocéntrico, lo cual aparentemente es endémico en nuestro país.

Las estirpes histológicas que encontramos en este grupo son similares a las reportadas por otros grupos, salvo un gran porcentaje de pacientes con LNH angiocéntrico centrofacial, lo cual discutimos en el párrafo anterior y esta en relación con las características demográficas de nuestro país.

Tenemos una gran cantidad de pacientes con afección extraganglionar lo cual concuerda con la literatura, pero nosotros tenemos un porcentaje mayor que el de la literatura en general.

Dado que solamente tenemos 29 pacientes los factores pronósticos no son suficientes para modificar estándares internacionales, pero encontramos que los pacientes con características clínicas consideradas normalmente como desfavorables, estadios clínicos avanzados (IV), índice pronóstico alto y hematocrito bajo. Mientras que solamente dentro de los habituales para buen pronóstico tenemos estadio clínico I y linfocitos normales.

La curva de supervivencia demuestra una brusca caída dentro de las primeras semanas, en donde el paciente se encuentra en estadificación y no recibe aún tratamiento. Lo cual nos confirma que estos pacientes (al igual que el resto) deben de tener una estadificación expedita para iniciar un tratamiento efectivo a la brevedad.

Por las condiciones clínicas de cada uno de los pacientes, no se puede analizar el mejor tratamiento, ya que este "mejor tratamiento" depende de muchos factores: condiciones clínicas, estadio clínico, localización de tumor, kamofsky, etcétera. Lo único claro es que deben de recibir tratamiento y si se usa quimioterapia será a dosis plenas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



De los pacientes que reciben quimioterapia, un gran porcentaje de ellos alcanzan respuestas completas y/o parciales; y solamente un pequeño porcentaje de ellos son refractarios a tratamiento.

A pesar de que solamente un paciente recibió quimioterapia a dosis reducidas mientras que 16 a dosis normales, solamente tuvimos un evento de toxicidad y fue en aquel paciente que recibió esquema de quimioterapia a dosis reducidas.

El factor más importante para la supervivencia de estos pacientes es la enfermedad de base (léase SIDA), ya que la mayoría de las muertes están relacionadas con esta enfermedad y solamente 3 pacientes de un total de 29 fallecieron como resultado de progresión de su linfoma.

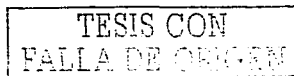
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ames ED, Conjalka MS, Goldberg AF, et al.: Hodgkin's disease and AIDS: twenty-three new cases and a review of the literature. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 5(2): 343-356, 1991.
2. Ballerini P, Gaidano G, Gong JZ, Tassi V, Saglio G, Knowles DM, Dalla-Favera R: Multiple genetic lesions in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 81(1): 166-176, 1993.
3. Baumgartner JE, Rachlin JR, Beckstead JH, et al.: Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of Neurosurgery* 73(2): 206-211, 1990.
4. Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 337(8745): 805-9, 1991.
5. Carbone A, Gaidano G, Gloghini A, et al. BCL-6 protein expression in AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas: inverse relationship with Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 expression. *Am J Pathol* 150(1): 155-65, 1997.
6. Carbone PP, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging. *Cancer Res* 1971;31:1860
7. Carbone PP, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging. *Cancer Res* 1971;31:1860
8. Cingolani A, De Luca A, Larocca LM, et al.: Minimally invasive diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-related primary central nervous system lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute* 90(5): 364-369, 1998.
9. Cinque P, Brytting M, Vago L, et al.: Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet* 342(8868): 398-401, 1993.
10. Ciricillo SF, Rosenblum ML: Use of CT and MR imaging to distinguish intracranial lesions and to define the need for biopsy in AIDS patients. *Journal of Neurosurgery* 73(5): 720-724, 1990.
11. Corn BW, Donahue BR, Rosenstock JG, et al.: Performance status and age as independent predictors of survival among AIDS patients with primary CNS lymphoma: a multivariate analysis of a multi-institutional experience. *Cancer Journal from Scientific American* 3(1): 52-56, 1997.
12. Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, et al.: Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. *International Journal of Cancer* 73(5): 645-650, 1997.
13. Chaganti RS, Jhanwar SC, Koziner B, et al. Specific translocations characterize Burkitt's-like lymphoma of homosexual men with the acquired immunodeficiency syndrome. *Blood* 61(6): 1265-8, 1983.
14. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *JCO* 1999;17(4):1244-1253.
15. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *JCO* 1999;17(4):1244-1253.
16. Fine HA, Mayer RJ: Primary central nervous system lymphoma. *Annals of Internal Medicine* 119(11): 1093-1104, 1993.
17. Gaidano G, Carbone A, Dalla-Favera R: Genetic basis of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomagenesis. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 23: 95-100, 1998.
18. Gail MH, Pluda JM, Rabkin CS, et al. Projections of the incidence of non-Hodgkin's lymphoma related to acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 83(10): 695-701, 1991.
19. Gail MH, Pluda JM, Rabkin CS, et al.: Projections of the incidence of non-Hodgkin's lymphoma related to acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of the National Cancer Institute* 83(10): 695-701, 1991.
20. Gill PS, Levine AM, Krailo M, et al.: Aids-related malignant lymphoma: results of prospective treatment trials. *Journal of Clinical Oncology* 5(9): 1322-1328, 1987.

21. Gisselbrecht C, Oksenhendler E, Tirelli U, et al.: Human immunodeficiency virus-related lymphoma treatment with intensive combination chemotherapy. *American Journal of Medicine* 95(2): 188-196, 1993.
22. Goldstein JD, Dickson DW, Moser FG, et al.: Primary central nervous system lymphoma in acquired immune deficiency syndrome: a clinical and pathologic study with results of treatment with radiation. *Cancer* 67(11): 2756-2765, 1991.
23. Hessol NA, Katz MH, Liu JY, buchbinder SP, Rubino CJ, Holmberg SD: Increased incidence of Hodgkin disease in homosexual men with HIV infection. *Annals of Internal Medicine* 117(4): 309-311, 1992.
24. Hoffman JM, Waskin HA, Schifter T, et al.: FDG-PET in differentiating lymphoma from nonmalignant central nervous system lesions in patients with AIDS. *Journal of Nuclear Medicine* 34(4): 567-575, 1993.
25. Ioachim HL, Antonescu C, Giancotti F, et al. EBV-associated anorectal lymphomas in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Surg Pathol* 21(9): 997-1006, 1997.
26. Ioachim HL, Dorsett B, Cronin W, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphomas: clinical, pathologic, immunologic, and viral characteristics. *Hum Pathol* 22(7): 659-73, 1991.
27. Ioachim HL, Lerner CW, Tapper ML. The lymphoid lesions associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Surg Pathol* 7(6): 543-53, 1983.
28. Kaplan LD, Abrams DI, Feigal E, et al.: AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco. *Journal of the American Medical Association* 261(5): 719-724, 1989.
29. Kaplan LD, Abrams DI, Feigal E, et al.: AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco. *Journal of the American Medical Association* 261(5): 719-724, 1989.
30. Kaplan LD, Kahn JO, Crowe S, et al.: Clinical and virologic effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients receiving chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 9(6): 929-940, 1991.
31. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, Von Roenn J, Dezube BJ, Cooley TP, Herndier B, Northfelt DW, Huang J, Tulpule A, Levine AM.: Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine* 336(23): 1641-1648, 1997.
32. Knowles DM, Chamulak GA, Subar M, Burke JS, Dugan M, Wernz J, Slywotzky C, Pelicci PG, Dalla-Favera R, Raphael B: Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): the New York University Medical Center experience with 105 patients. *Annals of Internal Medicine* 108(5): 744-753, 1988.
33. Knowles DM, Chamulak GA, Subar M, et al. Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): The New York University Medical Center experience with 105 patients (1981-1986). *Ann Intern Med* 108(5): 744-53, 1988.
34. Letvin NL, Aldrich WR, King NW, et al. Experimental transmission of macaque AIDS by means of inoculation of macaque lymphoma tissue. *Lancet* 2(8350): 599-602, 1983.
35. Levine AM, Sullivan-Halley J, Pike MC, et al.: Human immunodeficiency virus-related lymphoma: prognostic factors predictive of survival. *Cancer* 68(11): 2466-2472, 1991.
36. Levine AM, Sullivan-Halley J, Pike MC, et al.: Human immunodeficiency virus-related lymphoma: prognostic factors predictive of survival. *Cancer* 68(11): 2466-2472, 1991.
37. Levine AM, Wernz JC, Kaplan L, et al. Low-dose chemotherapy with central nervous system prophylaxis and zidovudine maintenance in AIDS-related lymphoma. A prospective multi-institutional trial. *JAMA* 266(1): 84-8, 1991.
38. Levine AM, Wernz JC, Kaplan L, et al.: Low-dose chemotherapy with central nervous system prophylaxis and zidovudine maintenance in AIDS-related lymphoma: a prospective multi-institutional trial. *Journal of the American Medical Association* 266(1): 84-88, 1991.
39. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Costwolds meeting. *JCO* 1989;7(11):1630-1636.
40. MacMahon EM, Glass JD, Hayward SD, et al.: Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet* 338(8773): 969-973, 1991.

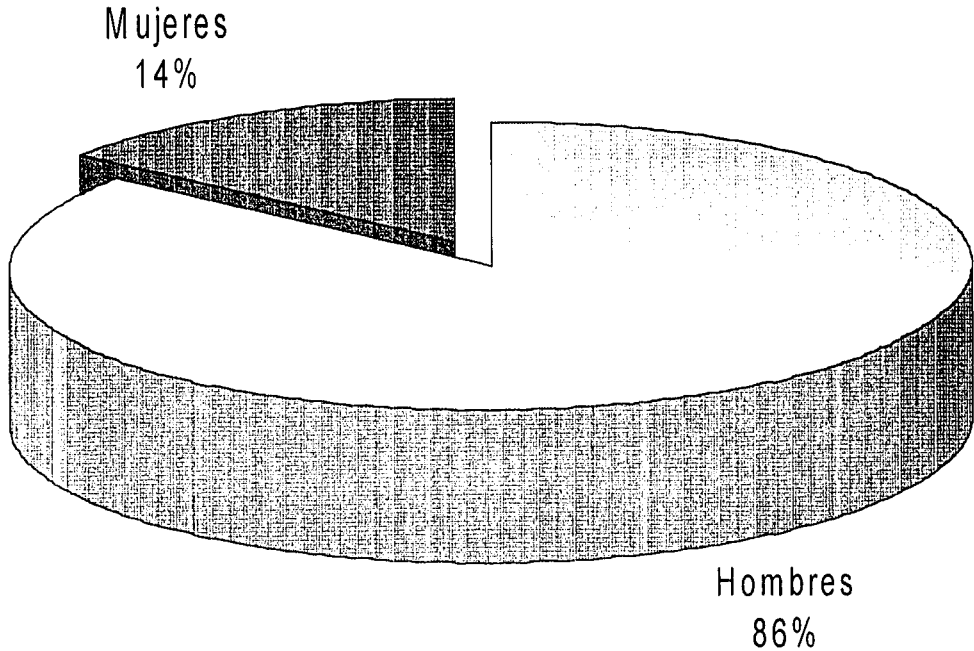
41. Monfardini S, Vaccher E, Foà R, Tirelli U. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in Italy: intravenous drug users versus homosexual men. The Italian Cooperative Group on AIDS-Related Tumors (GICAT). *Ann Oncol* 1(3): 203-11, 1990.
42. Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, Dawson B, Qasim Ansari M, Said JW, Knowles DM: Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 88(2): 645-656, 1996.
43. Nador RG, Cesarman E, Knowles DM, Said JW: Herpes-like DNA sequences in a body-cavity-based lymphoma in an HIV-negative patient. *New England Journal of Medicine* 333(14): 943, 1995.
44. Neri A, Barriga F, Inghirami G, et al.: Epstein-Barr virus infection precedes clonal expansion in Burkitt's and acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphoma. *Blood* 77(5): 1092-1095, 1991.
45. Non-Hodgkin's lymphoma. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 5th ed., 1997, pp 289-294.
46. Nyberg DA, Federle MP: AIDS-related Kaposi sarcoma and lymphomas. *Seminars in Roentgenology* 22(1): 54-65, 1987.
47. Pedersen C, Gerstoft J, Lundgren JD, et al.: HIV-associated lymphoma: histopathology and association with Epstein-Barr virus genome related to clinical, immunological and prognostic features. *European Journal of Cancer* 27(11): 1416-1423, 1991.
48. Pelstring RJ, Zellmer RB, Sulak LE, et al.: Hodgkin's disease in association with human immunodeficiency virus infection. *Cancer* 67(7): 1865-1873, 1991.
49. Pierce MA, Johnson MD, Maciunas RJ, et al.: Evaluating contrast-enhancing brain lesions in patients with AIDS by using positron emission tomography. *Annals of Internal Medicine* 123(8): 594-598, 1995.
50. Pluda JM, Venzon DJ, Tosato G, et al.: Parameters affecting the development of non-Hodgkin's lymphoma in patients with severe human immunodeficiency virus infection receiving antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Oncology* 11(6): 1099-1107, 1993.
51. Pluda JM, Yarchoan R, Jaffe ES, et al. Development of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of patients with severe human immunodeficiency virus (HIV) infection on long-term antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 113(4): 276-82, 1990.
52. Pluda JM, Yarchoan R, Jaffe ES, et al.: Development of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of patients with severe human immunodeficiency virus (HIV) infection on long-term antiretroviral therapy. *Annals of Internal Medicine* 113(4): 276-282, 1990.
53. Rabkin CS, Yellin F: Cancer incidence in a population with a high prevalence of infection with human immunodeficiency virus type 1. *Journal of the National Cancer Institute* 86(22): 1711-1718, 1994.
54. Ragni MV, Belle SH, Jaffe RA, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-associated non-Hodgkin's lymphomas and other malignancies in patients with hemophilia. *Blood* 81(7): 1889-97, 1993.
55. Raphael BG, Knowles DM: Acquired immunodeficiency syndrome-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Seminars in Oncology* 17(3): 361-366, 1990.
56. Ratner L, AIDS Associated Malignancies Clinical Trials Consortium: Phase II Pilot Study of Combination Chemotherapy Modified Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone and Combination Antiviral Therapy in the Treatment of AIDS-Related Non-Hodgkin's Lymphoma (Summary Last Modified 06/1999), AMC-005, clinical trial, closed, 03/31/1999.
57. Ree HJ, Strauchen JA, Khan AA, et al.: Human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease: clinicopathologic studies of 24 cases and preponderance of mixed cellularity type characterized by the occurrence of fibrohistiocytoid stromal cells. *Cancer* 67(6): 1614-1621, 1991.
58. Remick SC, Diamond C, Migliozzi JA, et al.: Primary central nervous system lymphoma in patients with and without the acquired immune deficiency syndrome: a retrospective analysis and review of the literature. *Medicine* 69(6): 345-360, 1990.
59. Remick SC, McSharry JJ, Wolf BC, et al.: Novel oral combination chemotherapy in the treatment of intermediate-grade and high-grade AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 11(9): 1691-1702, 1993.



60. Roithmann S, Tourani JM, Andrieu JM: AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet* 338, (Oct 5)884-885, 1991
61. Sabatini MT, Patel K, Hirschman R. Kaposi's sarcoma and T-cell lymphoma in an immunodeficient woman: a case report. *AIDS Res* 1(2): 135-7 1983.
62. Scadden D. Immune reconstitution in AIDS: oncologic implications and hematologic approaches. *Curr opin Oncol* 11, 503-507, 1999
63. Scadden D. Immune reconstitution in AIDS: oncologic implications and hematologic approaches. *Curr opin Oncol* 11, 503-507, 1999
64. Schürmann D, Grünwald T, Weiss R, et al. Intensive treatment of AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas with the MACOP-B protocol. *Eur J Haematol* 54(2): 73-7, 1995.
65. Sheibani K, Ben Ezra J, Swartz WG, et al. Monocytoid B-cell lymphoma in a patient with human immunodeficiency virus infection. Demonstration of human immunodeficiency virus sequences in paraffin-embedded lymph node sections by polymerase chain reaction amplification. *Arch Pathol Lab Med* 114(12): 1264-7, 1990.
66. Sonnabend J, Witkin SS, Putilo DT. Acquired immunodeficiency syndrome, opportunistic infections, and malignancies in male homosexuals. A hypothesis of etiologic factors in pathogenesis. *JAMA* 249(17): 2370-4, 1983.
67. Sparano JA, Wiernik PH, Hu X, et al.: Pilot trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide plus didanosine and filgrastim in patients with human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 14(11): 3026-3035, 1996.
68. Sparano JA, Wiernik PH, Strack M, et al.: Infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in human immunodeficiency virus- and human T-cell leukemia virus type I-related non-Hodgkin's lymphoma: a highly active regimen. *Blood* 81(10): 2810-2815, 1993.
69. Sparano JA, Wiernik PH, Strack M, et al.: Infusional cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide in HIV-related non-Hodgkin's lymphoma: a follow-up report of a highly active regimen. *Leukemia and Lymphoma* 14(3-4): 263-271, 1994.
70. Straus DJ, Huang J, Testa MA, Levine AM, et al. Prognostic Factors in the Treatment of Human Immunodeficiency Virus-Associated Non-Hodgkin's Lymphoma: Analysis of AIDS Clinical Trials Group Protocol 142-Low-Dose Versus Standard-Dose m-BACOD Plus Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor. *JCO* 1998;16(11)3601-3606.
71. Straus DJ, Huang J, Testa MA, Levine AM, et al. Prognostic Factors in the Treatment of Human Immunodeficiency Virus-Associated Non-Hodgkin's Lymphoma: Analysis of AIDS Clinical Trials Group Protocol 142-Low-Dose Versus Standard-Dose m-BACOD Plus Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor. *JCO* 1998;16(11)3601-3606.
72. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 49(10): 2112-2135, 1982.
73. Thomas JA, Cotter F, Hanby AM, long LQ, Morgan PR, Brambie B, bailey BMW, Epstein-Barr Virus-related oral T-cell lymphoma associated with Human Immunodeficiency Virus immunosuppression. *Blood* 81(12): 3350-3356, 1993.
74. Wintrobe, *Hematología Clínica*. Lee, Bithell, Foerster, Athens. Lukens. Novena edición (1994). Editorial intermédica.
75. Yarchoan R, Jaffe ES, Little R: Diagnosing central nervous system lymphoma in the setting of AIDS: a step forward. *Journal of the National Cancer Institute* 90(5): 346-347, 1998.
76. Ziegler JL, Beckstead JA, Volberding PA, et al. TI - Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 311(9): 565-70, 1984.

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

# VIH en México por sexo



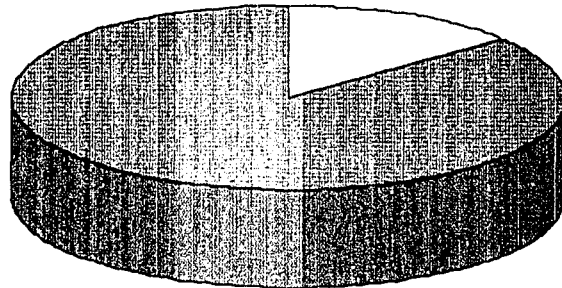
Epidemiological Fact Sheet, UNAIDS, PAHO, WHO  
CONASIDA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# Distribución por sexo

**N=29**

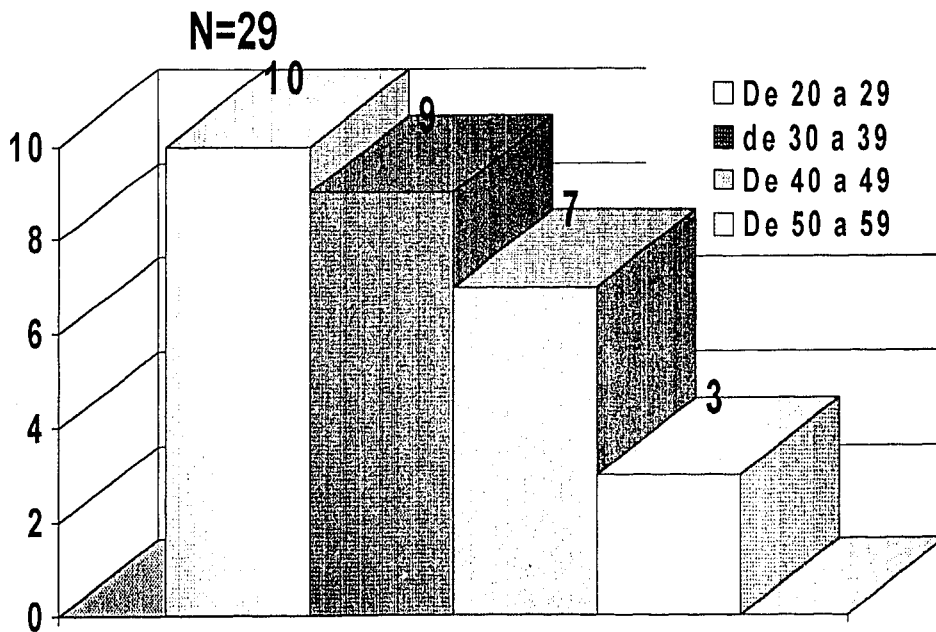
**Femenino**  
14%



**Masculino**  
86%

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# Distribución por edad

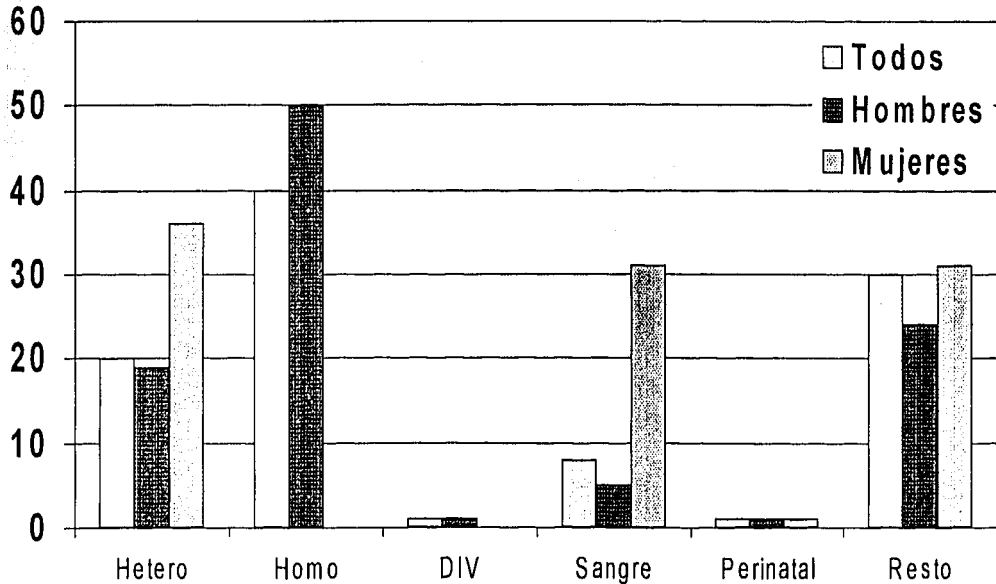


**Promedio 35.79 años**

TESIS CON  
VALLE DE ORIGEN



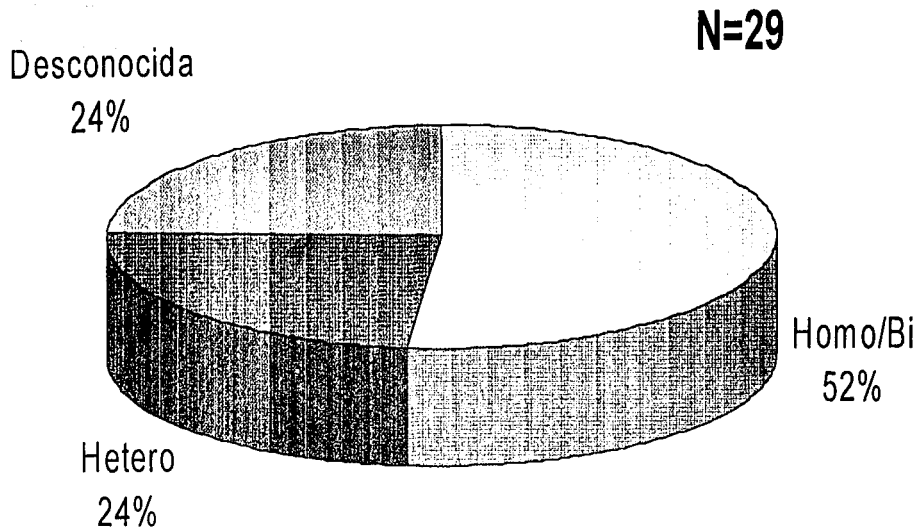
# VIH en México por tipo de transmisión



Epidemiological Fact Sheet, UNAIDS, PAHO, WHO  
CONASIDA

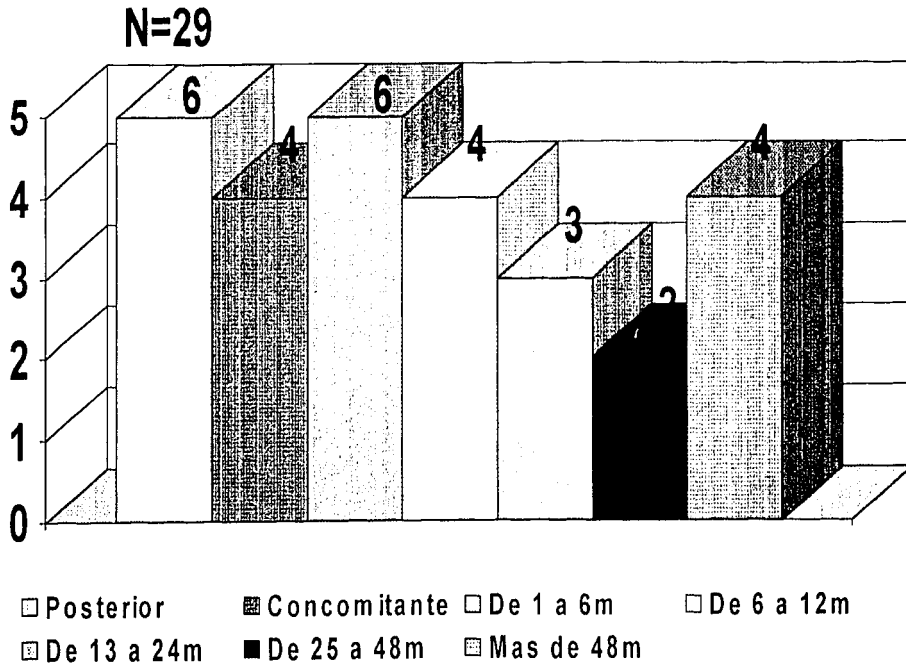
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# Vía de transmisión del VIH



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

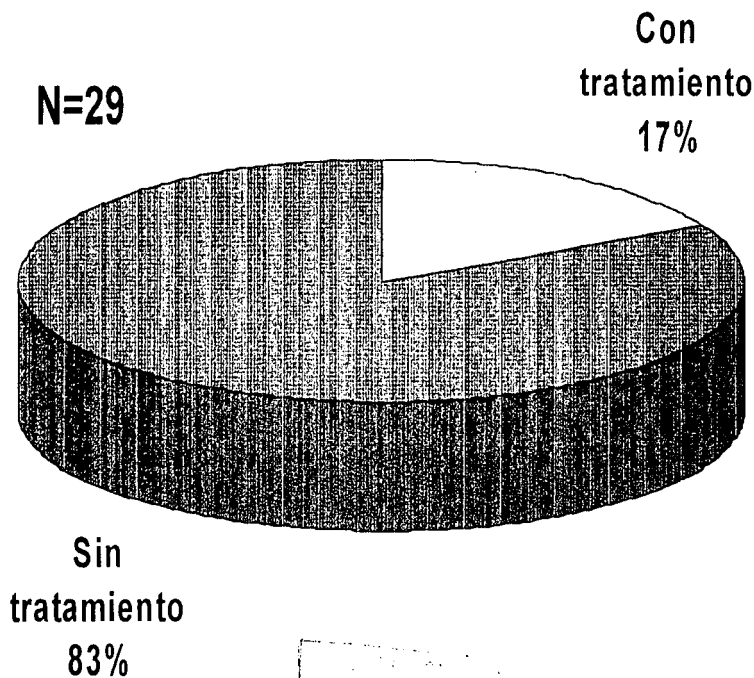
# Diagnóstico de SIDA en relación al LNH



Promedio 14.2 meses

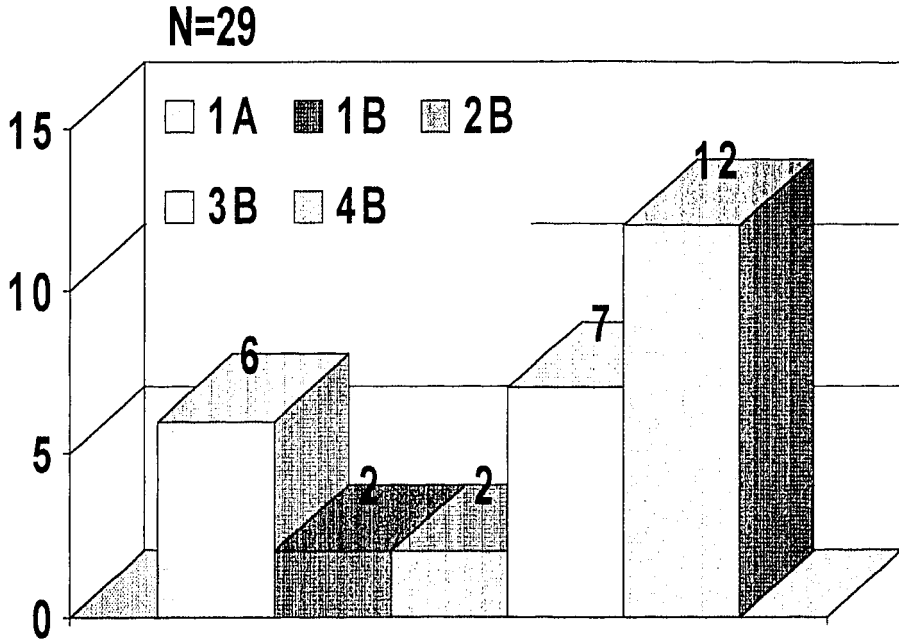
TESIS CON  
FALLA EN ORIGEN

# Relación con tratamiento antirretroviral previo



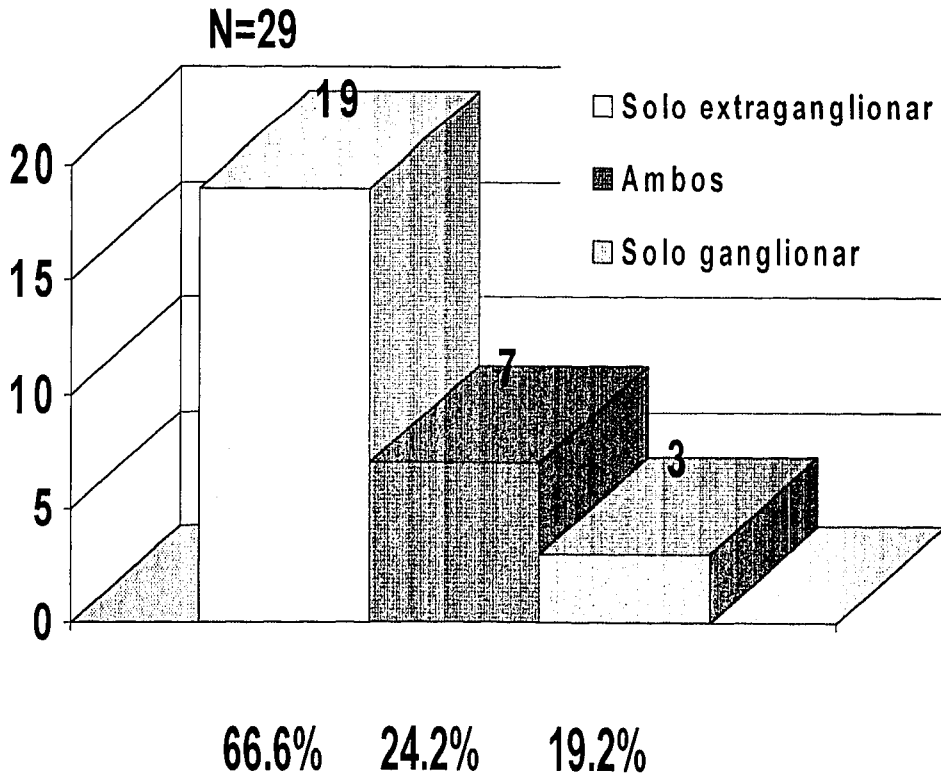
FALLA DE ORIGEN

# Estadio clínico

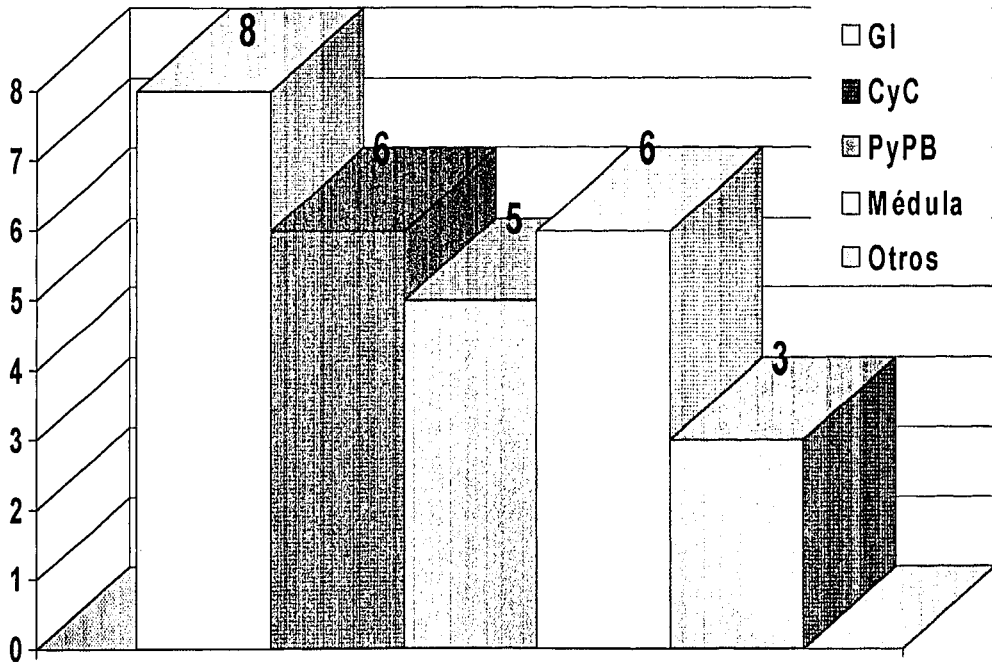


ESTADIOS CON  
EVIDENCIA DE ONCOGEN

# Sitio de presentación

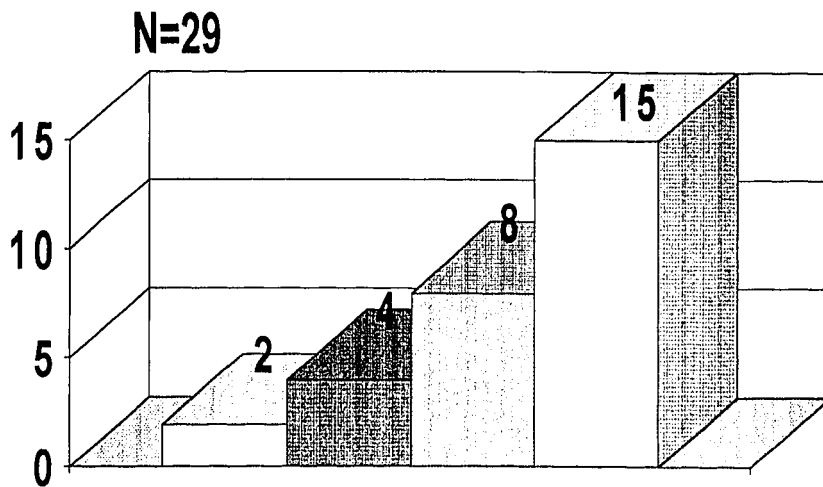


# Sitios de presentación extraganglionar



TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

# Índice pronóstico



□ Bajo

▒ Intermedio bajo

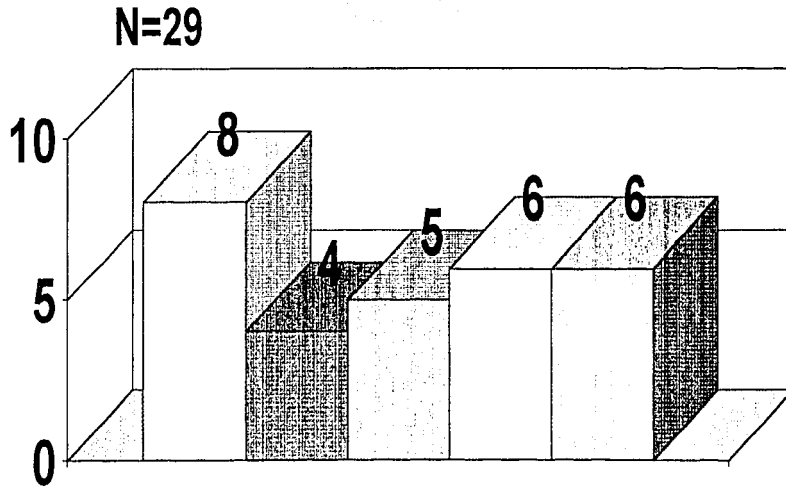
▓ Intermedio alto

□ Alto

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



# Histopatología



□ Inmunoblástico    ▣ Burkitt

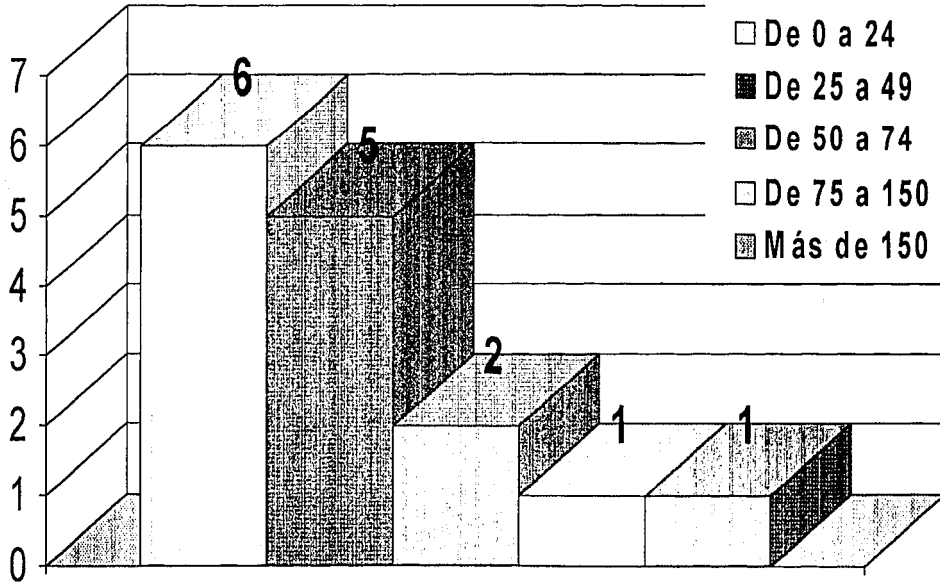
▤ Angiocéntrico    □ DCG

▥ Otros

TESIS CON  
CALLE DE ORIGEN

# Cuenta de Linfocitos CD4<sup>+</sup>

N=15

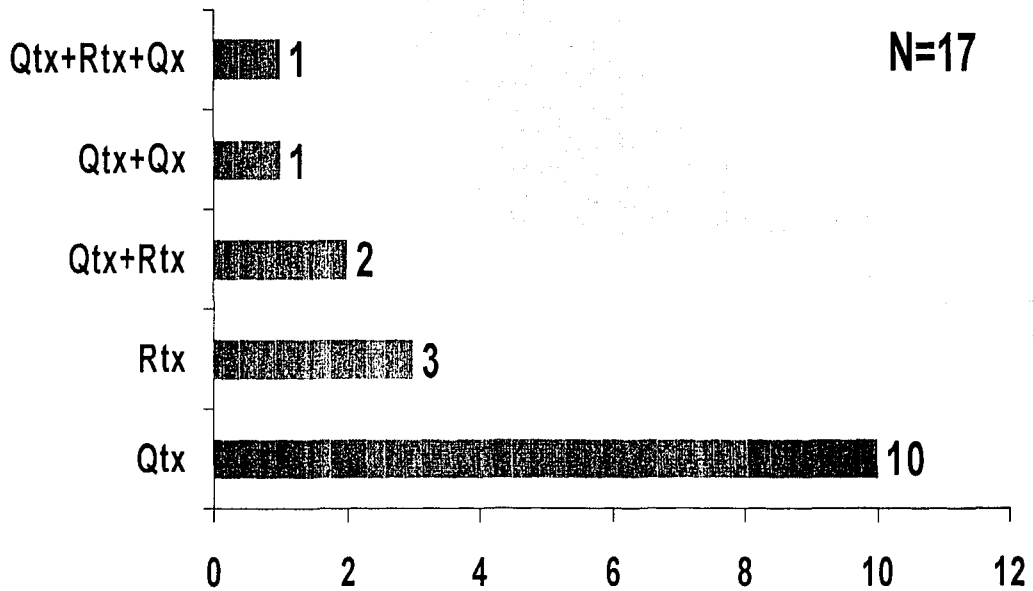


| 73.33% |

Promedio 46.13

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

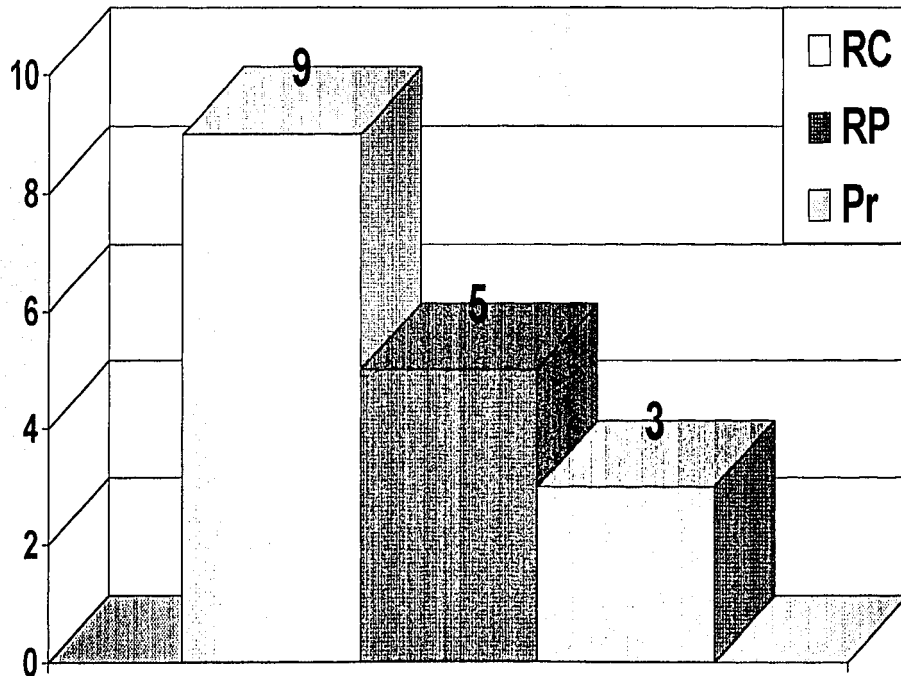
# Tratamiento



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# Respuestas al tratamiento

N=17

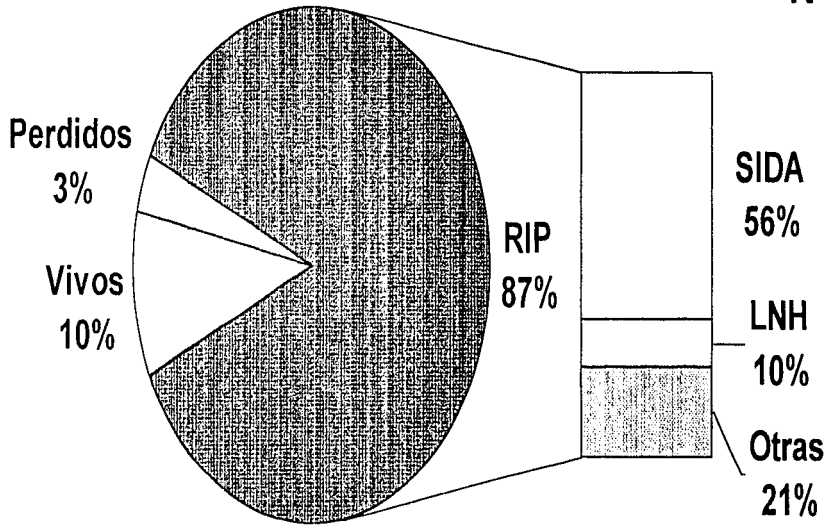


TESIS CC  
FALLA DE ORIGEN

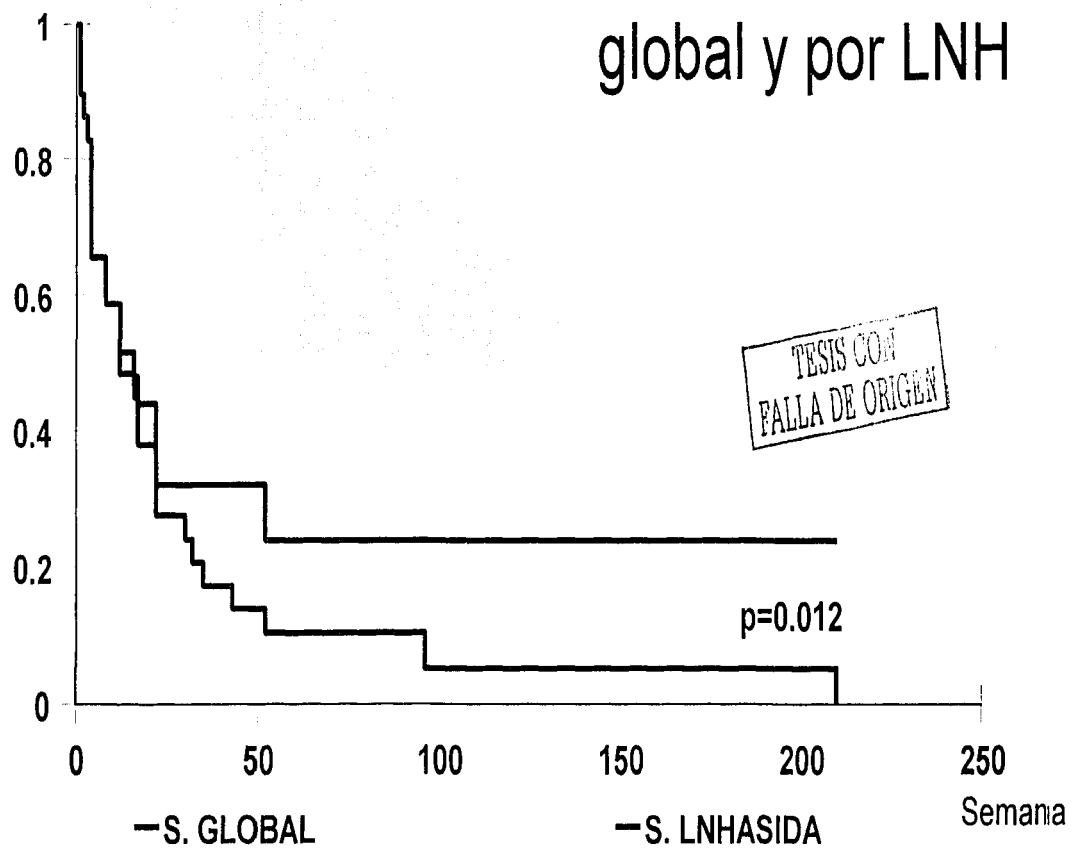
# Estado actual

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

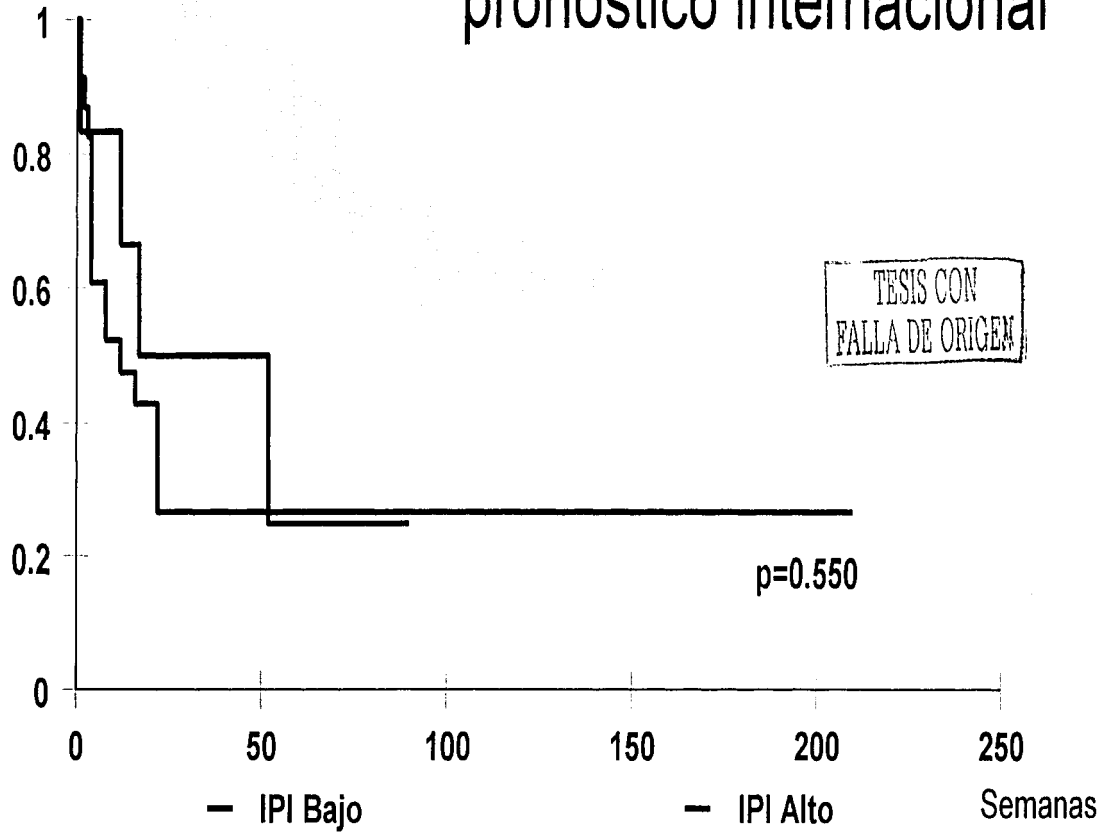
N=29



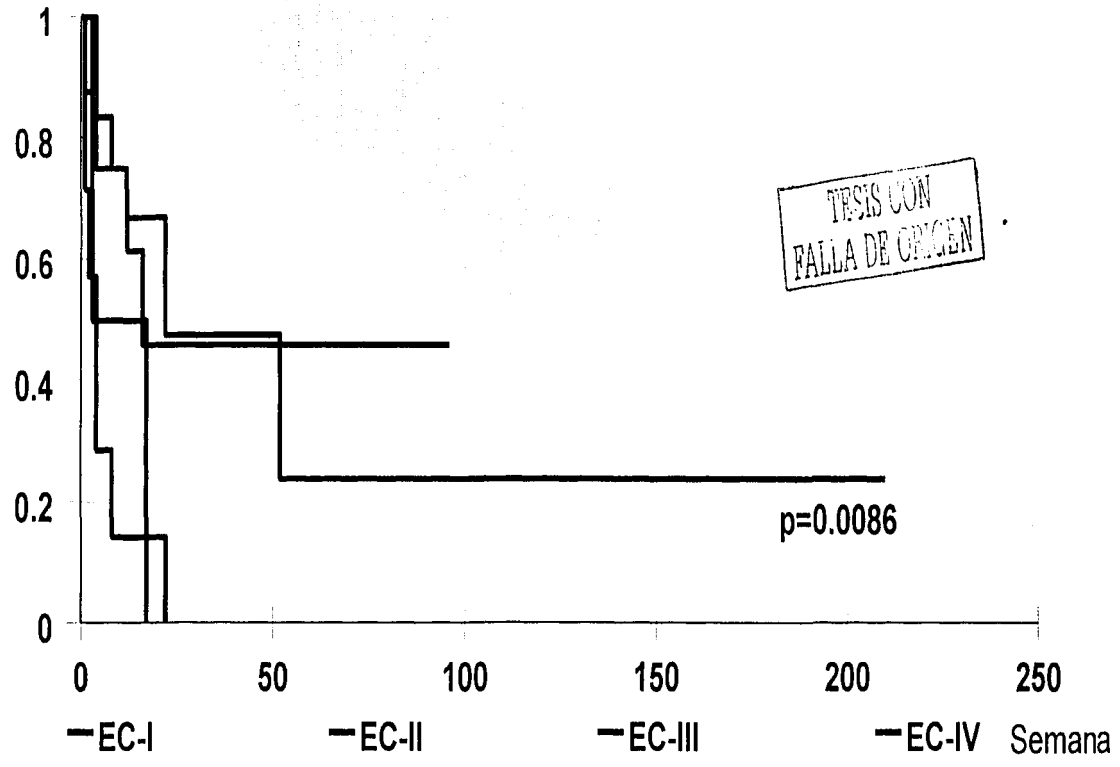
# Supervivencia global y por LNH



# Supervivencia por índice pronóstico internacional

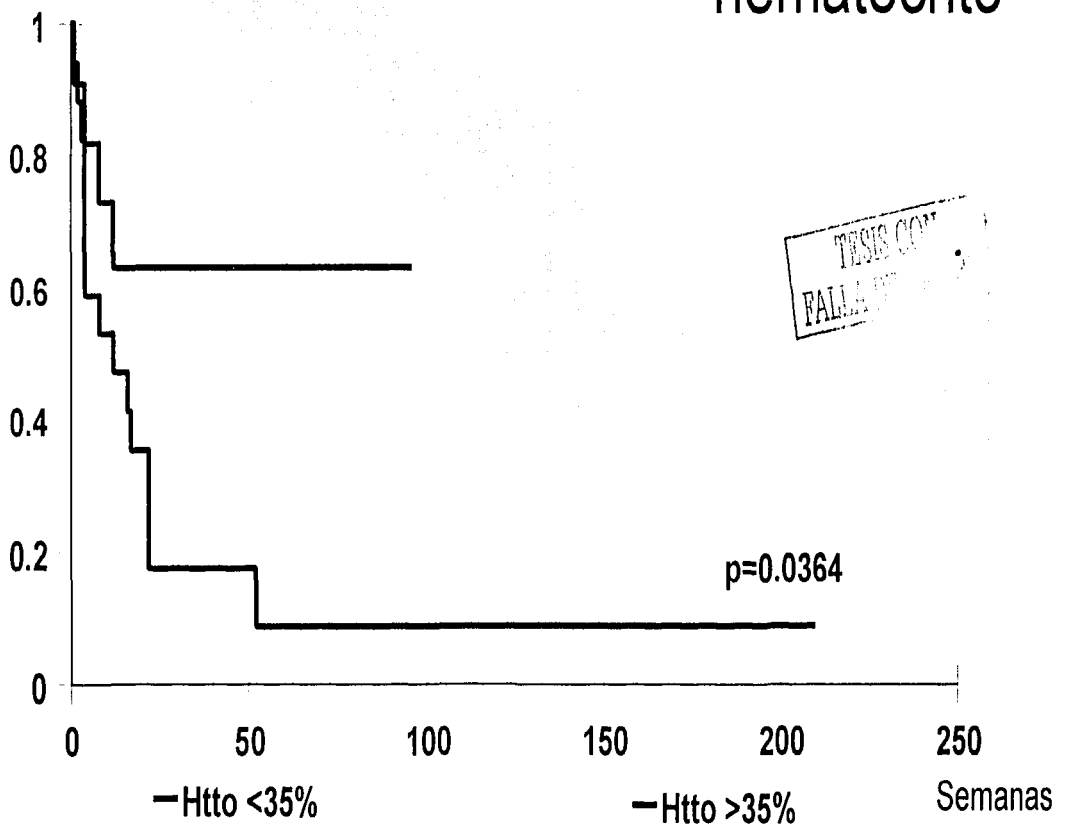


# Supervivencia por estadio clínico



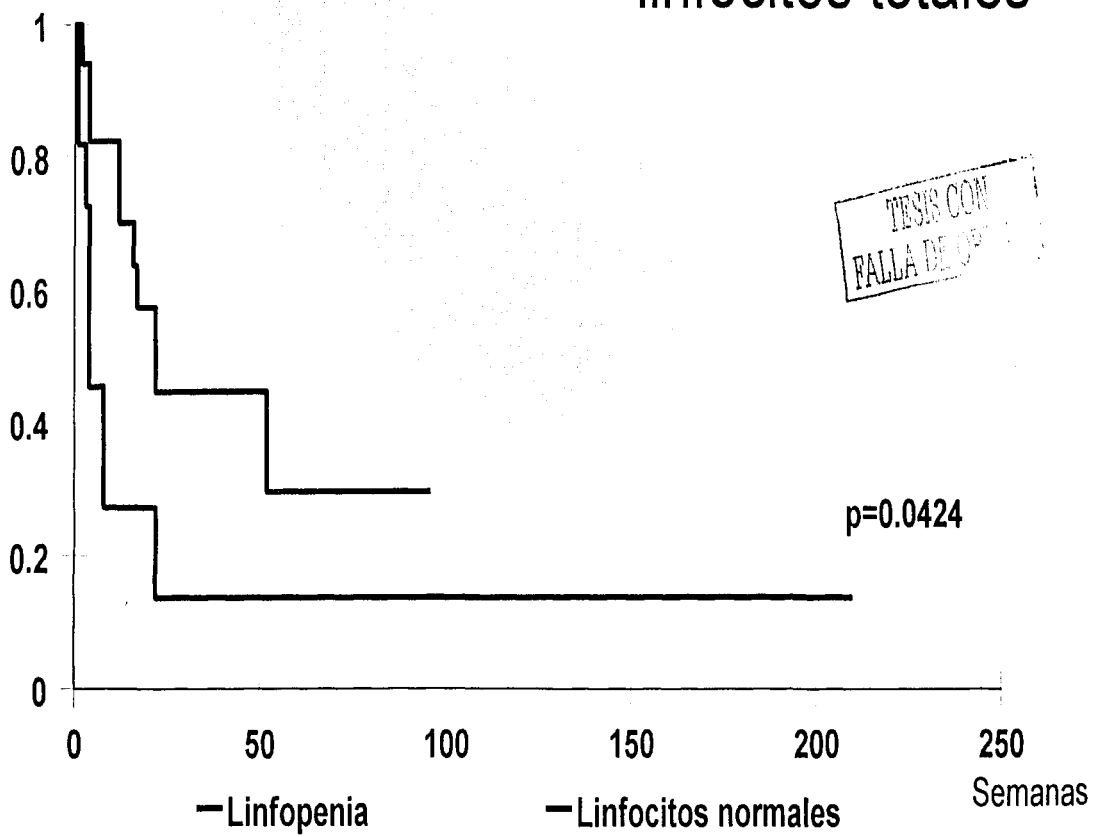


# Supervivencia por hematocrito

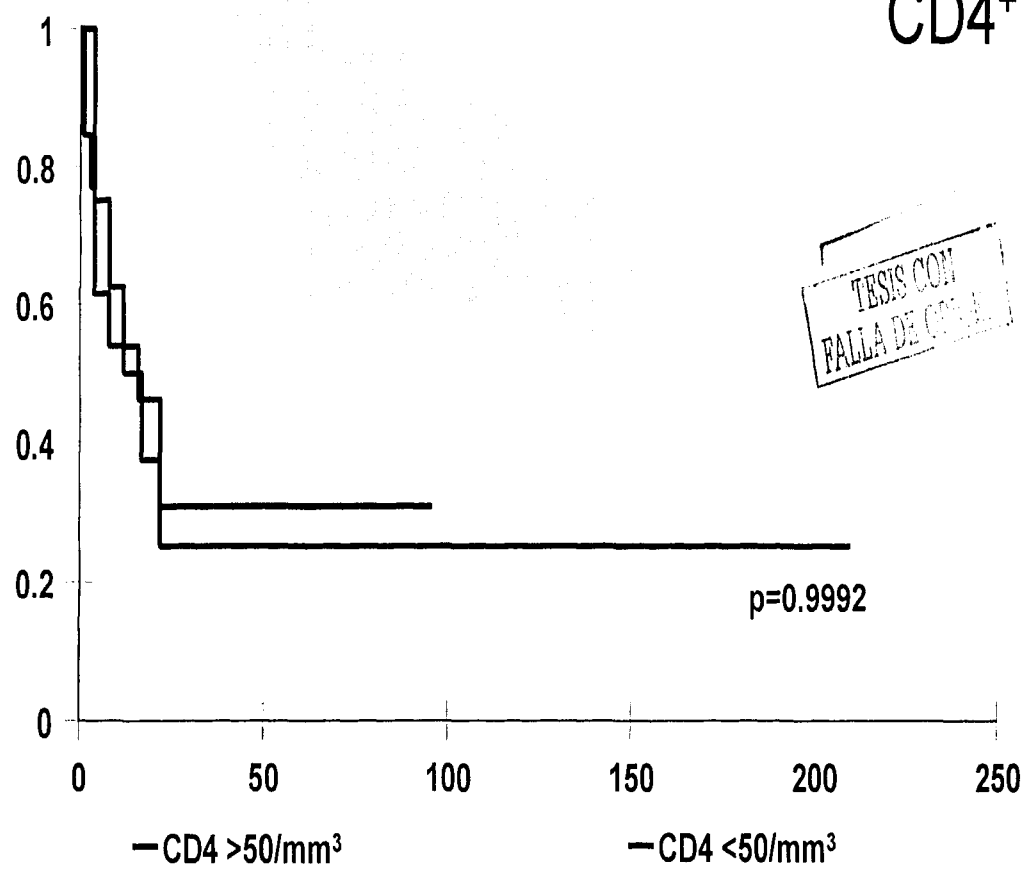


TESIS COM  
FALLA

# Supervivencia por linfocitos totales

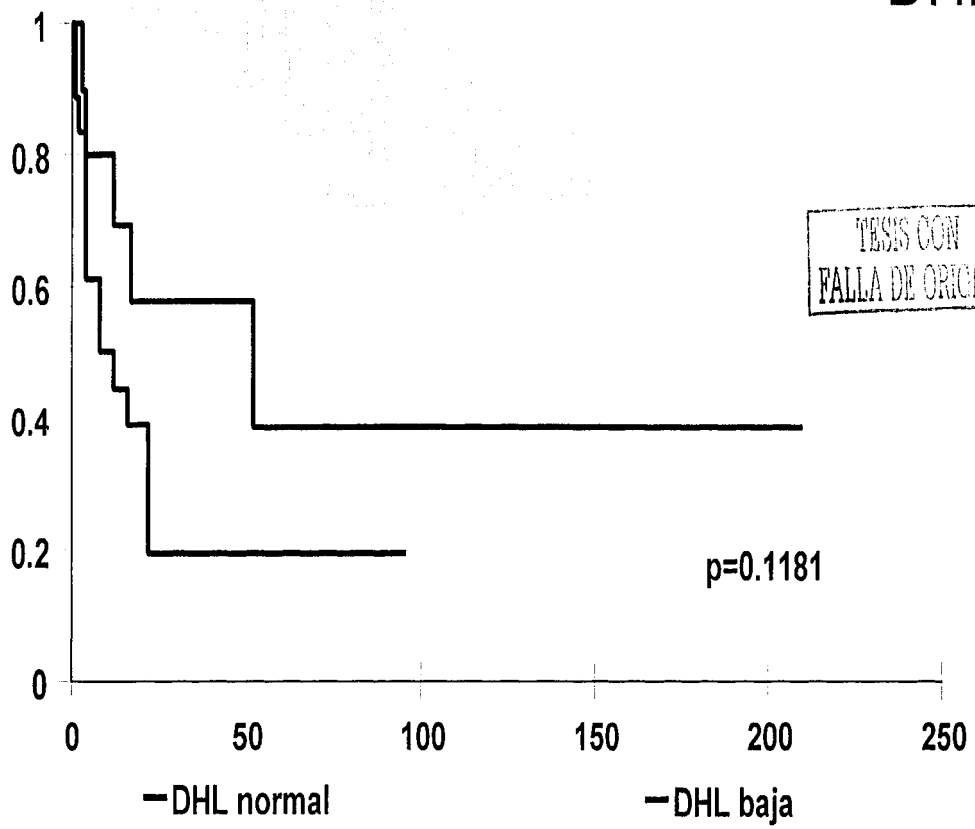


# Supervivencia por CD4<sup>+</sup>

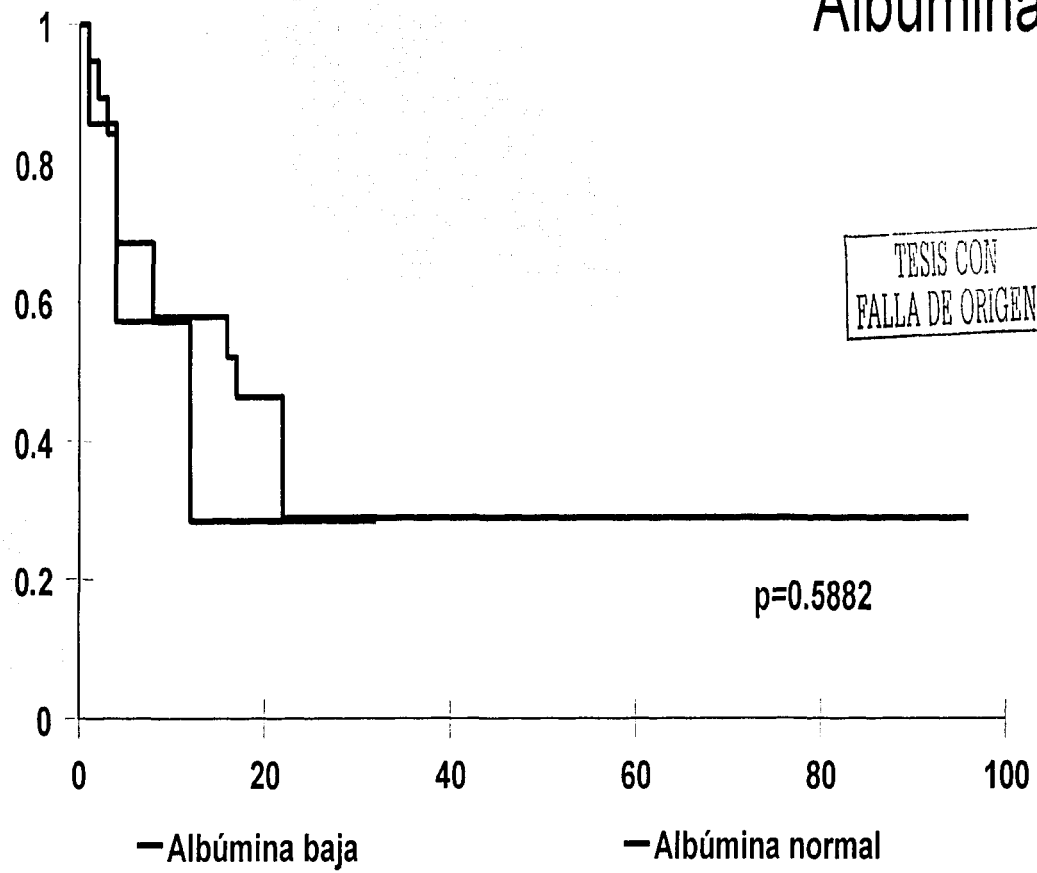


TESIS CON  
FALLA DE COTE A

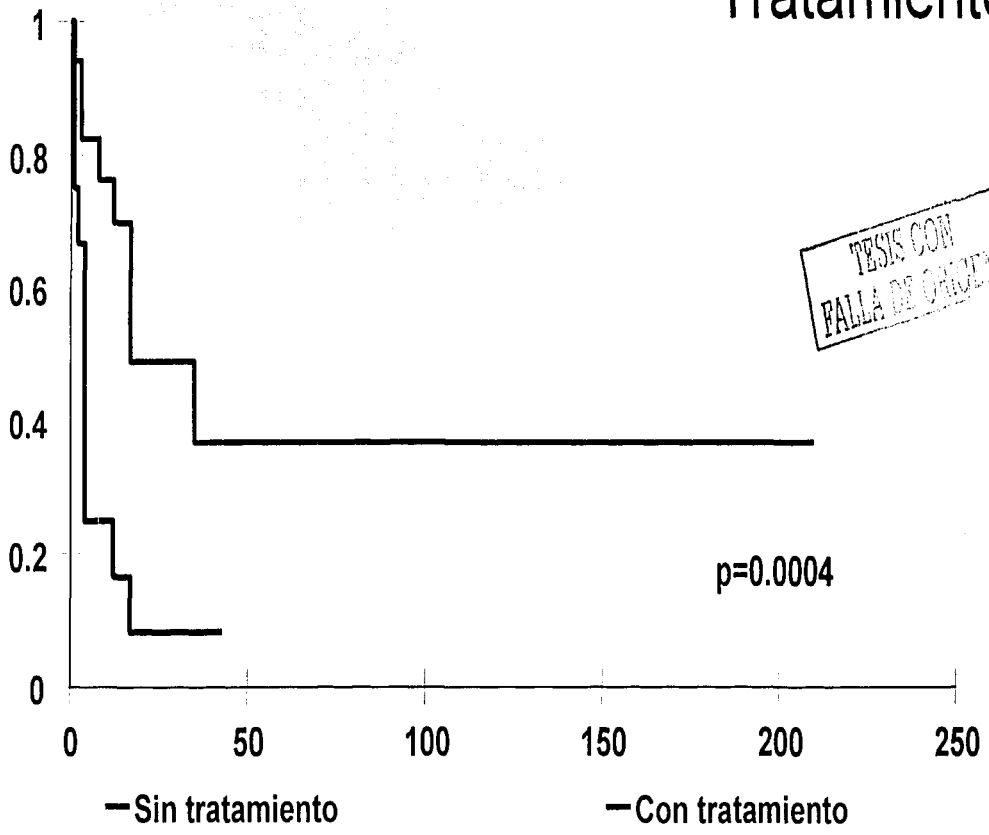
# Supervivencia por DHL



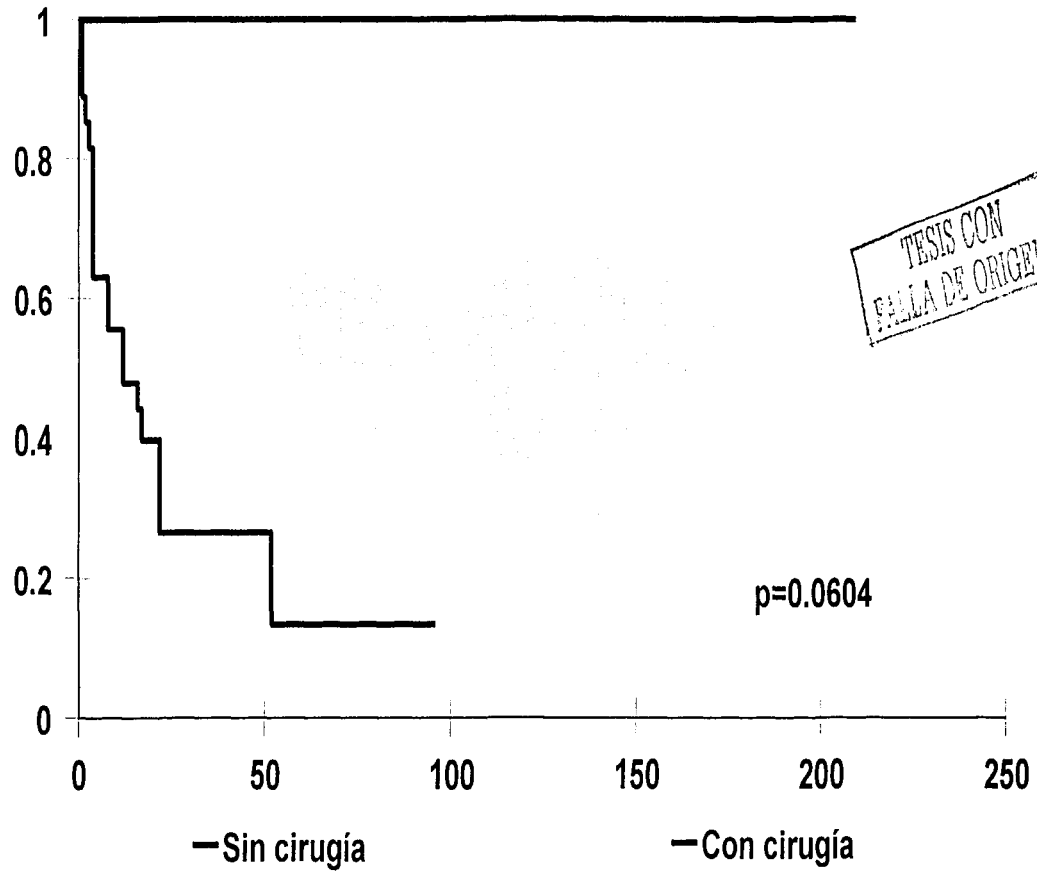
# Supervivencia por Albúmina



# Supervivencia por Tratamiento



# Supervivencia por cirugía



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

p=0.0604

— Sin cirugía

— Con cirugía

# Supervivencia por quimioterapia

