



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

**“INCIDENCIA DE LINFOMAS ASOCIADOS AL VIRUS DE
LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, EN EL
PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO 2005 A DICIEMBRE
2010”**

TESIS DE POSGRADO QUE
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA

P R E S E N T A :
DRA ARLETTE ARACELI BARBOSA IBARRA

ASESOR: MARIA SILVIA RIVAS VERA



México, DF

Agosto del 2011



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.

Vo Bo

DRA. SYLVIA VERONICA VILLAVICENCIO VALENCIA
SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN MEDICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

Vo Bo

DRA. MARIA SILVIA RIVAS VERA
ASESOR DE TESIS
MEDICO HEMATOLOGO ADSCRITO DEL
SERVICIO DE LINFOMAS DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

Dedicatoria

A mis padres,

Por cuyo ejemplo y sabiduría me enseñaron a lograr mis metas

A mis hermanos,

Por su apoyo y comprensión siempre

A Dios,

Por ser mi compañero y amigo inseparable

Al maestro Labardini,

Por sus enseñanzas y ejemplo diario que nos impulsa a ser mejores médicos y personas

A la Dra .Silvia Rivas, a la Dra. Patricia Cornejo, al Dr Luis F. Oñate,

Por su apoyo y confianza en la realización de mis proyectos

A mis amigos,

Los que han estado desde hace tiempo conmigo y a los nuevos por brindarme su apoyo, cariño y hasta en ocasiones un hogar.

ÍNDICE

Resumen	4
Marco Teórico	5
Planteamiento del Problema	21
Justificación	22
Objetivos	23
Método	24
Resultados	26
Discusión	40
Conclusiones	43
Anexos	44
Bibliografía	45

Resumen

Introducción. Los pacientes con infección de virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tienen un elevado riesgo de desarrollar neoplasias, presenta el 1 a 6% de los pacientes con VIH, representa la segunda neoplasia después del sarcoma de Kaposi y se considera una manifestación tardía de la infección. En la mayoría de los casos se diagnóstica en etapas avanzadas y hasta el 80% de los pacientes presentan síntomas B. el 20% de estos se encuentran primariamente en el sistema nervioso central. Se considera que el tipo histológico más frecuente es el LNH difuso de células grandes B. Los esquemas de quimioterapia infusional ofrecen los mejores resultados en supervivencia en la era de TARAA comparado con lo reportado previamente.

Objetivos. Describir las características clínicas y respuesta a tratamiento de los pacientes con Linfoma/VIH diagnosticados en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo comprendido de enero de 2005 a diciembre de 2010.

Material y Métodos. Estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal y observacional basado en la revisión de expedientes de pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Cancerología en el periodo comprendido de enero de 2005 a diciembre de 2010, que presentaron diagnóstico histopatológico de Linfoma y con infección por VIH positivo.

Resultados. Se identifico un total de 95 pacientes Hubo un aumento de los casos de linfomas en los últimos 3 años y con un predominio (87.4%) de los linfomas no Hodgkin (LNH) en relación al Linfoma de Hodgkin, con un predominio LDCGB con un 65% (54/83) de los Linfomas No Hodgkin, con pocos casos del subtipo Burkitt (5/83) y anaplásico (3/83).

Conclusiones. La población mexicana de pacientes con Linfoma/SIDA se encuentra con similitudes comparada con la población en general, esto tanto en cuestión de edad, género, estadio clínico, cuenta de CD4. La mayoría de los pacientes con presencia de síntomas B y con localización combinada. Es necesario realizar un estudio en el cual se pueda realizar un análisis costo beneficio de los dos principales esquemas de tratamiento para los linfomas no Hodgkin.

Marco Teórico

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la epidemia de SIDA alrededor de 60 millones de personas han sido infectadas con VIH (Virus de inmunodeficiencia humana). A nivel mundial representa la 4ª causa más común de muerte y en África subsahariana la primera. La inmunodeficiencia congénita e iatrogénica se encuentra asociada con un gran riesgo de Linfomas No Hodgkin y algunas otras neoplasias. Por consiguiente la epidemia de VIH ofrece una única oportunidad para la investigación del papel del sistema inmune. ¹

La incidencia de neoplasias en pacientes con deficiencia inmune congénita es aproximadamente 100 veces más que la esperada en linfomas, la presencia de enfermedad autoinmune, inmunosupresión iatrogénica y estimulación antigénica crónica pueden relacionarse con el desarrollo de neoplasias. ²

La incidencia acumulada de otras enfermedades incluyendo el cáncer, entre individuos con SIDA se espera que incremente de acuerdo a su esperanza de vida, porque esto contribuye a un aumento en el riesgo persona-tiempo para su desarrollo. ^{Simard, Pfeiffer}

La incidencia de neoplasias relacionadas con SIDA se ha subestimado debido a que generalmente los pacientes se presentan en estadios terminales de la enfermedad o son diagnosticadas en las necropsias, sobre todo los primarios de sistema nervioso central. ^{Tirelli, Errante}

De acuerdo a lo reportado en EUA uno de cada 6 pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida desarrollará una neoplasia. ³ Los cánceres asociados a SIDA en África, representa las dos terceras partes de la población infectada de VIH, el programa de las naciones unidas ha estimado que 29 millones de personas en África subsahariana estaban infectados con VIH para el 2001, y se consideró que para el 2010 serían 55 millones de personas infectadas, existen diversos

estudios referente a ese continente en los cuales se reporta una incidencia de 2.2 hasta 12.6 para linfomas no Hodgkin. ⁴

El estudio de registro HIV/SIDA en EEUU consiste en un registro de individuos diagnosticados entre 1980 y 2008, se realizó una cohorte de los pacientes que presentaron alguna neoplasia y se efectuó una división de los mismos en una era previa a los antirretrovirales (1980 a 1989), la era de uso monoterapia o terapia dual (1990 a 1995), y la terapia antirretroviral altamente activa (1996 a 2006). Con un seguimiento a 60 meses y se demostró que la incidencia de neoplasias ha ido disminuyendo conforme a los periodos de terapia antiretroviral. ^{Simard, Pfeiffer}

Los individuos con infección por VIH han mejorado en supervivencia y tienen un número mayor de riesgo para desarrollo de cáncer, particularmente con infecciones de VIH avanzadas es decir síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y entre ellas encontramos: sarcoma de Kaposi (SK), linfoma No Hodgkin (LNH). De estos últimos se consideran defintorios de SIDA desde 1980 los sistémicos de células B, linfoma primario de sistema nervioso central, linfoma de cavidades, linfomas de bajo grado, linfomas de células T y cáncer cervical. Los individuos infectados con HIV también tienen un elevado riesgo para otras malignidades o no defintorias de SIDA como: cáncer de ano, pene, útero, vesícula, vía biliar, hígado, pulmón y linfoma de Hodgkin. ^{Dal Maso Franceschi}

El sarcoma de Kaposi se considera la neoplasia más común en los pacientes con VIH y los linfomas la segunda; actualmente se reporto el Linfoma no Hodgkin con una ligera disminución de la incidencia acumulada mientras que otras neoplasias como Linfoma de Hodgkin y cáncer hepático ha ido aumentado con el paso del tiempo. En la incidencia acumulada de sarcoma de Kaposi y Linfoma no Hodgkin se aprecia una disminución de 87 y 44% respectivamente. ^{Simard, Pfeiffer; Tirelli, Errante, 5}

Se sospecha de la presencia de un síndrome de edad prematura ya que solo un 3% de las personas infectadas con VIH es mayor de 65 años, lo cual según el estudio de Shiels no se comprobó al compararse su incidencia con la población general de 1996 a 2007 en Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU.). ⁶

En México existen pocas publicaciones sobre la situación del SIDA en la cual se reporta el primer caso diagnosticado en 1983, inicio de la TARAA en el año 2000 por el gobierno federal.⁷ Mohar y cols reportaron en 1995 las características de 202 casos de neoplasias y SIDA vistos de enero de 1983 a septiembre de 1992 en 4 Institutos Nacionales de Salud y un Hospital General. Se encontró predominio de los varones (98.5%), casi una tercera parte de ellos homosexuales. Los linfomas constituyeron la 2ª neoplasia más frecuente en 13% de los casos, precedidos únicamente por el sarcoma de Kaposi. La mayoría de los casos se presentó con enfermedad extraganglionar (87%), la supervivencia (SV) osciló entre 1 y 12 meses.⁸

Desde el inicio de TARAA en 1996, las personas con VIH puede tener una expectativa de vida de 30 a 40 años, la mortalidad y morbilidad de SIDA han disminuido y se ha reportado un aumento en la incidencia de neoplasias, las que se cree están relacionadas con mayores índices de tabaquismo, etilismo y exposición a virus de transmisión sexual o sanguíneo oncogénicos (virus de Epstein-Barr, Virus humano de herpes tipo 8, papilomavirus, hepatitis B y C, *Helicobacter pylori*).⁹ Se estima que solo 1 millón de los estimados 42 millones personas infectadas por VIH en el mundo entero reciben esta terapia.^{Bower, Palmer}

El advenimiento de la terapia antirretroviral altamente activa ha mejorado de manera significativa la supervivencia de las personas con VIH en EEUU, sin embargo la incidencia de condiciones crónicas como la lipodistrofia, síndrome metabólico, osteopenia y enfermedad cardiovascular va en aumento. Existen varias cohortes en EEUU., entre ellas HOPS que tienen registros desde 1992, el programa SEER, la cohorte ASD en donde se reporta que la incidencia de neoplasias es más común en varones (76%).^{10 11}

Por otra parte, con el uso de TARAA hay incremento en los linfocitos CD4, con lo cual se demuestra una discreta disminución del sarcoma de Kaposi y linfomas no Hodgkin.¹²

Para valorar el inicio de la TAR (Terapia antirretroviral) se toma en cuenta el nivel de CD4, así como la presencia de patologías como Linfoma no Hodgkin, primario

de sistema nervioso central, sarcoma de Kaposi y en estos casos siempre debemos iniciar profilaxis para *Pneumocystis jirovecii*, y *Mycobacterium avium*. La terapia antirretroviral altamente efectiva consiste en la administración de dos nucleósidos inhibidores de transcriptasa reversa en combinación con un nucleósido inhibido de transcriptasa reversa o un inhibidor de proteasas basados en ritonavir. Para los pacientes que la van a iniciar al mismo tiempo que se desarrolla una neoplasia se recomiendan regímenes con truvada y efavirenz o kivexa y efavirenz. ^{Bower, Collins}

LOS LINFOMAS ASOCIADOS A SIDA

Los linfomas no Hodgkin representa el 3% de los casos en cáncer en la población en general. ¹³ Los registros de la era previa a TARA (Terapia antirretroviral altamente activa) reportan que la incidencia de linfomas no Hodgkin en pacientes con HIV fue de 60 a 400 veces más alto que en la población general. La seropositividad de HIV aumenta el riesgo de desarrollar un linfoma de un 60 a 165 veces, excepto en el linfoma primario de sistema nervioso central el cual es el único asociado a cuentas de CD4 menores de 50 células/uL. ¹⁴

EPIDEMIOLOGÍA

En 2004 una cohorte de 9621 pacientes se identificaron tres factores que se asociaron significativamente con el desarrollo de linfomas no Hodgkin sistémicos y estos son edad, cuentas bajas de CD4 y no terapia previa antirretroviral. ¹⁵

Actualmente se reporta una reducción en la incidencia del linfoma primario de sistema nervioso central y el linfoma inmunoblástico pero no del linfoma de Burkitt.

^{Gucalp & Noy} La incidencia en Europa de Linfoma No Hodgkin es de 7.3% para los mayores de 40 años, en los EEUU el riesgo relativo para desarrollo de linfomas no Hodgkin es de 170 y en linfomas de Hodgkin de 6.9; la mortalidad se ha incrementado 2 veces para leucemia y 3 veces para mieloma múltiple en varones.

Por otro lado en los países en desarrollo como Uganda se reporta una incidencia de linfomas no Hodgkin de 3/100,000 en ambos sexo. ¹⁶ Franceschi, Dal Maso

En el 2006 se esperaba que aproximadamente 1 a 6% de los paciente HIV positivos desarrollara linfoma cada año y según (OMS) Organización Mundial de la Salud se estima que hay 39.5 millones de personas infectadas y de ellas 65% (4.3 millones) se encontraban en África subsahariana, con un mayor incremento en Europa del este y Asia central. ¹⁷ En Australia los pacientes con Linfoma No Hodgkin reportaba para el 2000 una incidencia de 6.3%. ^{Dal Maso Franceschi}

El riesgo estimado de desarrollar linfoma no Hodgkin en un paciente con infección sintomática por VIH es de 1 a 2% por año, hasta ser tan elevado como 29% en un periodo de diez años posterior a la introducción de la terapia antirretroviral con didanosina y zidovudina, respectivamente. ^{Tirelli, Errante}

Existen algunos reportes que informan de una disminución en la incidencia de LNH de 8.6 a 4.2 por 1000 personas/año y la SV estimada a 2 años se reporta cercana al 60%. Por el contrario en el Linfoma de Hodgkin se ha reportado mayor frecuencia y supervivencia global en 2 años de 62% sobretodo en pacientes con cuentas de CD4 mayores de 200 células/uL. ¹⁸

Un estudio retrospectivo realizado por Levine y cols. evaluó las características epidemiológicas y demográficas de LNH de 1982 1998 en EU, informaron de un incremento en la prevalencia de SIDA entre poblaciones minoritarias, en mujeres y en aquellos que adquirieron la infección por medios heterosexuales. Aunque TARAA se asoció con una disminución dramática en la incidencia de infecciones oportunistas y SK su empleo en Linfoma/SIDA no pudo ser determinado. Se encontró una disminución significativa en de 177/d a 53/dL ($p=0.0006$) la mediana de la cuenta de linfocitos CD4 al diagnóstico de linfoma, además también se documento una disminución significativa ($p=0.0005$) en la prevalencia de linfoma de linfocitos pequeños no hendidos (Burkitt) y un incremento en la prevalencia de LDCG ($p<0.001$). A pesar de los cambios en el uso de la terapia antirretroviral o de los diferentes regímenes de quimioterapia utilizados, la SV no se modificó. La

media de supervivencia es de 6 meses para linfoma sistémico y de 2 meses para primario de sistema nervioso central.¹⁹

El riesgo para los linfomas no Hodgkin se coloca en un rango entre 15 para bajo grado y linfomas de células T, más de 400 veces para los linfomas de alto grado. El riesgo relativo de las personas con SIDA acerca de desarrollar linfomas fue de 10 para linfoma Hodgkin y de 2 – 5 para mieloma múltiple y leucemias. La relación hombre a mujer para linfomas es de 2. El riesgo relativo de linfoma y otras neoplasias puede ser dos veces mayor en mujeres que en hombres. En África el 95% de los personas infectadas por VIH el riesgo se ha incrementado hasta en 10 veces. Mientras que los linfomas en la niñez tanto en Europa y en EEUU son actualmente la principal causa de muerte. El riesgo relativo es de 0.42 para linfomas primarios de sistema nervioso central, 0.57 para linfomas inmunoblasticos y 1.18 para linfomas de Burkitt, sin embargo los pacientes con inmunodeficiencia severa en Sudáfrica tienen más riesgo de morir de infecciones antes de desarrollar linfomas. Dal Maso Franceschi

El aumento de la incidencia de linfomas en pacientes seropositivos no puede ser ignorado, la relativa proporción de linfomas inmunoblasticos es concordante con alguna influencia de HIV en la génesis de tumores de células B. Existe además reportes de LAM en un paciente tratado con R-EPOCH a los 48 meses después así como tres casos de neoplasia secundarias posterior a trasplante alogénico. Gucalp & Noy

De 10 a 15 años el promedio de vida desde la infección de HIV a una disminución de linfocitos CD < 200 células/uL o el desarrollo de infecciones oportunistas, en el 2000 se publico un estudio realizado en Nueva York en el cual mencionaban que previo a el inicio de TARAA tenían 245 pacientes con HIV y neoplasias asociadas (1993 a 1996), así que se decidió realizar un nuevo estudio en el cual se incluyeran pacientes entre 2002 a 2006 en el cual encontraron solo 182 pacientes con neoplasia, de estas 5 fueron linfomas primarios de sistema nervioso central y 39 Linfomas No Hodgkin, 30 cáncer pulmonar, 11 carcinoma hepático y 21 sarcoma de Kaposi, con un promedio de 49 años de edad, con administración de

TARAA en 163 pacientes previamente, una mortalidad de 63.7% para el término del estudio secundaria principalmente a neoplasias no definitorias de SIDA.²⁰

Hablando un poco de África tenemos el grupo de estudio Tygerberg el cual mencionaba que para 2005 se reporta una prevalencia de cerca 30% de personas con VIH, con un pico de incidencia de edad de 20 a 40 años el cual ocurre primero en mujeres.

Así como menciona como primer subtipo el linfoma de Burkitt, en este continente y es hasta el 2004 que se introduce la terapia antirretroviral, provocando que antes de esta la supervivencia fuera solo de 53 meses. Por lo que realizan una revisión de los servicios nacionales de salud en la cual se incluyen todos los pacientes de 2002 a 2009 con diagnóstico de linfoma, demostrando que en pacientes VIH positivos la incidencia se incrementa de un 5% (2002) a un 37% (2009)²¹ Mbulaiteye y

Katabira Otro estudio multicéntrico de cohorte en este continente es el de Seaberg, en el cual reporta 6972 pacientes desde 1984 a marzo de 2007 en los que se documentaron 1027 cánceres de los cuales se excluyeron 94 por ser de piel. La media de edad observada fue de 32.6 años, 73% fueron caucásicos, con una media de seguimiento de 9.7 años e incidencia igual a la reportada mundialmente.

Seaberg, Wiley

Mantina y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo del 2004 al 2006 en Johannesburgo, logrando identificar 1897 casos nuevos de enfermedad linfoproliferativa entre ellos en orden de frecuencia: el linfoma difuso de células grandes, linfoma de linfocitos pequeños, linfoma Hodgkin, discrasias de células plasmáticas, leucemia linfoblástica aguda de estirpe B y linfoma de Burkitt. La edad media de presentación de 43.9 años, es subtipo histológico más frecuente en Linfoma de Hodgkin fue esclerosis nodular con solo 5 casos de linfoma primario de cavidades a pesar de la alta incidencia de pacientes con VIH en ese país.²²

Otros autores reportaron la presencia de 63 neoplasias en 3554 participantes con VIH, correspondientes a LNH, con una media de edad de 39.8 años; solo 9 pacientes recibieron quimioterapia y radioterapia, manteniendo 6 meses de

enfermedad. Este estudio reportó que la edad para la aparición de las neoplasias fue menor al compararla con la población general.²³

Mientras en Paris se efectuó una revisión de 29 centros desde 1989, realizándose una división de dos periodos de 1993-1994 y 1997-1998 la incidencia de linfomas sistémicos disminuyó de 86/10 000 años persona a 42.9/10 000 años persona, se incluyeron 145 pacientes, hombres 91.7% con una media de edad de 39 años²⁴ y en el estudio Suizo el cual se subdividió en 3 grupos de pacientes los cuales nunca habían recibido terapia antirretroviral, cuando se interrumpió la TAR de manera ocasional y cuando se interrumpió de manera continua toda la quimioterapia. Con un total de 91 pacientes, con una mediana de edad de 44 años, predominio sexo masculino (81.3%), con tratamiento de primera línea en 67/88 pacientes a, 9 se les agrego rituximab, 6 solo recibieron rituximab y el resto otro esquema. La proporción de pacientes que no recibían TAR cambio de 50% al inicio del estudio a 28% durante el mismo y solo se suspendió durante la misma en un 5%. Al final el 48,4% de los pacientes obtuvieron respuesta completa mientras que el 22% respuesta parcial.²⁵

Los reportes en el país de linfoma asociado a VIH reportan incidencia de 26/1000 pacientes, la mayoría varones, con una mediana de edad de 36 años, con el LDCG, Burkitt y primario de sistema nervioso central como histologías más comunes, se clasificaron con IPI intermedio alto y alto, con un alto porcentaje de enfermedad extraganglionar (80 a 90%), la mayoría con uso de antirretrovirales sin embargo no existió una conclusión en cuanto al mejor tratamiento; logrando una supervivencia global de 18 meses sin aumento de la toxicidad secundario al manejo conjunto de quimioterapia y terapia antirretroviral y con disminución en la incidencia de los primarios de sistema nervioso central.^{Hernández-Rivera 26}

DIAGNOSTICO

La media de supervivencia para los pacientes tratados con quimioterapia era de aproximadamente 2 a 13 meses y actualmente de 24 meses lo cual se sigue

considerando pobre. El diagnóstico se realiza mediante una muestra de tejido, exámenes de sangre, tomografía, biopsia aspirado de médula ósea y punción lumbar. De esta manera se permite el estadiaje de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor modificada por Cotswolds y se ha comprobado que un aumento del índice pronóstico internacional disminuye la supervivencia, así como una cuenta de CD4 <100 células/uL.

Clasificación de Ann Arbor modificada por Cotswolds

Estadio	Características
I	Participación de una sola región linfática o estructura linfoide (ej. Bazo, anillo de Waldeyer, timo)
II	Participación de dos o más regiones linfáticas en el mismo lado del diafragma
III	Participación de regiones linfáticas o estructuras a ambos lados del diafragma
IV	Participación de sitios extranodales, más allá de los designados E
Para todos los estadios	
A	No síntomas
B	Fiebre (> 38°), diaforesis profusa, pérdida de peso (10% de peso corporal en 6 meses)
Para estadios I a III	
E	Participación de un solo sitio extranodal contiguo o proximal a una región linfática conocida
Modificaciones de Cotswolds	Enfermedad mediastinal masiva ha sido definida por la reunión de Cotswolds como una masa con diámetro máximo transverso mayor o igual a 33% de acuerdo al índice torácico transverso medido a nivel de el disco intervertebral T5/6 en la radiografía de tórax
	El número de regiones anatómicas participantes puede ser

ubicado por un subíndice (ej. II₃)

Estadio III puede ser subdividido en: III₁, con o sin ganglios portales, celiacos, hiliares o esplénicos; III₂ con ganglios paraaórticos, iliacos, mesentéricos

Estadificación debe identificarse como estadio clínico o estadio patológico.

Una nueva categoría de respuesta a la terapia, remisión completa no confirmada/incierta puede ser introducida debido a la persistencia de anomalías radiológicas de significado incierto

Tirelli, Errante

La medición de la respuesta se deberá realizara con tomografía y biopsia aspirado de médula ósea en caso de presentar una masa residual se solicitar tomografía de emisión de positrones y se realiza al menos de 4 a 6 semanas de la última quimioterapia, posteriormente cada 3 meses para los primeros dos años, cada seis meses por los siguientes 3 años y finalmente anual. Bower, Collins; Armitage

CUADRO CLINICO

En los individuos infectados por LNH y HIV estos tienden a ser agresivos y difusos aproximadamente un 90% se origina en las células B y los de bajo grado, mielomas o plasmocitomas solitarios son muy ocasionales en su presentación. Entre los linfomas más comunes se reporta aproximadamente un 70% de inmunoblasticos y primarios de SNC y el restante 30% por los difusos de células grandes. El 70% se va a presentar afectando sitios extraganglionares particularmente cerebro, médula ósea, tracto gastrointestinal y estadios avanzados. Tirelli, Errante;

La presentación clínica de los pacientes incluye presencia de síntomas B se ha reportado hasta de 82% en pacientes con VIH y 91% en los primarios de sistema nervioso central, afectación extranodal de 68-98%. Entre los factores pronósticos

se toma la escala pronostica internacional, la cuenta de CD4 y el uso de TAR (terapia antirretroviral). En una mediana de 24 meses de inicio de zidovudina la probabilidad de desarrollar linfoma era de 3% mientras que 3 años después 29%.

Levine Los linfomas sistémicos se han presentado de manera más fácil en pacientes infectados con cuentas de CD4 menores a 100/uL, aunque 25% de los pacientes tienen cargas indetectables, el estadio IV es el más común. Tran Nourse

La Clasificación de linfomas asociados a SIDA según Tran y Nourse puede ser ampliamente dividida en 5 grupos: proliferación linfoide polimórfica (5%), linfomas sistémicos de varios subgrupos histológicos (80%), linfoma plasmablástico de la cavidad oral (3%), primario de sistema nervioso central (15%), linfoma de efusión primario (4%), y linfoma de Hodgkin. Tran Nourse

Los linfomas plasmablásticos de la cavidad oral se localizan en mandíbulas otros sitios reportados son: ano, recto piel, testículo, ganglios linfáticos, cavidad nasal. Expresa marcadores como CD 138. El linfoma de efusión es más común en pacientes con Sarcoma de Kaposi, predominio en varones y común en lugares como pleura, pericardico, peritoneo. Tran Nourse

PRONÓSTICO

El Índice pronostico Internacional fue introducido en 1993 para segregar linfomas agresivos en términos de supervivencia. Bower, Gazzard

Índice pronóstico internacional

Factores pronósticos	Edad >60 años Performance status >2 DHL 1 x normal Sitios extranodales > 2 Estadio III o IV
Categorías de riesgo	Bajo riesgo (0 o 1) Intermedio bajo (2) Intermedio alto (3) Alto (4 o 5)

Este índice nos da un porcentaje de respuestas esperadas en pacientes con Linfoma No Hodgkin y supervivencia a 1 año de 82%, 47%, 20% y 15% de acuerdo a su categoría de riesgo.²⁷

Levine y otros consideran que existen 5 factores que ha mostrado correlación con una supervivencia corta en pacientes con LNH/SIDA:

1. historia de infecciones oportunistas previas
2. cuenta de CD4 <100células/uL
3. IPI
4. estado funcional por Karnofsky menor de 70
5. estadio clínico IV de enfermedad especialmente con infiltración a SNC o médula ósea,

La supervivencia en ausencia de cualquiera de los factores a fue de 11 a 12 meses comparada con 4 a 5 meses en los que estuvieron presente uno o más de estos.^{Levine 28 29}

Existe otra escala pronóstica en la cual se calcula el riesgo en base a un puntaje de acuerdo a tres factores ECOG, SIDA previo o cuenta de CD 4 < 100/uL obteniendo tres categorías bueno con puntaje 0, intermedio con puntaje 1 y pobre con 2 a 3 puntos y se considera esta debería efectuarse para valorar que pacientes deben recibir quimioterapia intensiva.³⁰

En la era previa a TARAA el pronóstico de linfoma asociado a HIV era pobre, el grupo COHERE el cual realiza una cohorte observacional de 30 países europeos en los cuales identifico 1176 casos de linfoma asociado a HIV entre 67659 pacientes desde 1998, al año de seguimiento la supervivencia de pacientes con Linfoma No Hodgkin sistémico era de 66% y 54% para los linfomas primario se sistema nervioso central. 85% con TARAA tenían el diagnóstico SIDA comparado con 70% de los que no reciben antirretrovirales.^{Gucalp & Noy}

En el estudio del Reino Unido y en el Alemán reporta que una mayor edad, la cuenta de CD4 disminuida se asociaba a desarrollo de linfoma, en los estados unidos se reporta que una cuentas de CD3 y cargas virales menores de 500

copies/ml fueron identificados como factores de riesgo. Existen factores considerados para el desarrollo de linfomas asociados a HIV entre los cuales se encuentran la disregulación de células T, efectos directos de HIV, factores séricos como las interleucinas 10 y 6. ^{Gucalp & Noy}

Factores pronósticos para la supervivencia en la era previa a la TARAA eran predominantemente inmunológicos (cuenta baja de CD4 y enfermedad definitoria de SIDA). Los factores asociados con disminución de la supervivencia en la era post TARAA son aumento del puntaje del índice pronóstico internacional y falla para obtener remisión completa posterior a la quimioterapia. ^{Bower}

A pesar de la combinación de quimioterapéuticos la cura para los linfomas de grado alto o intermedio permite solo 50% de respuesta. A pesar de encontrarnos en la tercera década de la epidemia de SIDA la mortalidad relacionada con linfoma sigue siendo alta. La media de duración de supervivencia reportada con quimioterapia antes de TARAA se reportó de 2 a 13 meses. El efecto de esta terapia se encuentra corroborado por un aumento en la media de duración de supervivencia de 15 a 34 meses ³¹

TRATAMIENTO

El tratamiento de estas neoplasias implica varios aspectos:

- a) comúnmente se presentan en los estadios avanzados
- b) comportamiento más agresivo
- c) complicaciones con enfermedades por oportunistas
- d) la leucopenia presente por la patología de base o secundaria al uso de antiretrovirales.
- e)

Lo anterior genera que su abordaje sea complicado y el pronóstico de supervivencia corto o menor que el de los pacientes con LNH en la población general. Las respuestas completas reportadas van de 17 a 56% de los casos con supervivencia de 4 a 11 meses. ^{Tirelli, Errante}

La primera línea de tratamiento en pacientes con linfoma difuso de células grandes B ha ido evolucionando. En la era previa a TARAA se administraba quimioterapia con una muy alta incidencia de enfermedades infecciosas que disminuyó mediante la introducción de factores de crecimiento hematopoyético.

CUADRO ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA DE LNH/SIDA

Régimen	Drogas y dosis	Frecuencia del ciclo	RC (%)	Mediana supervivencia
m-BACOD	Metotrexate 500 mg/m ² IV en día 15 con leucovorin 25 mg VO cada 6 hr ⁴ ; posteriormente; Bleomicina 4u/m ² IV día 1; Doxorubicina 25 mg/M ² IV día 1; vincristina 1.4mg/m ² IV día 1(máx. 2 mg) dexametasona 3 mg/m ² VO día 1 a 5	28d	50	8.7 meses
CDE	Ciclofosfamida 800 mg/m ² 96 h IV; doxorubicina 50 mg/m ² 96 h IV; Etopósido 240 mg/m ² 96h IV	28d	46	8.2 meses
DA-EPOCH	Etopósido 200 mg/m ² /96 h IV; prednisona 60mg/m ² VO día 1 a 6; vincristina 1.6 mg/m ² /96 hr IV; ciclofosfamida 187 mg/m ² IV día 5 (si CD4 <100 cels/uL) o 375 g/m ² IV día 5 (CD4>100cels/uL); doxorubicina 40 mg/m ² /96 h IV	3-4 sem	74	54 meses
R-EPOCH	Rituximab 375 mg/m ² IV día 1; Etopósido 200 mg/m ² /96 h IV; prednisona 60mg/m ² VO día 1 a 6; vincristina 1.6 mg/m ² /96 hr IV; ciclofosfamida 187 mg/m ² IV día 5 (si CD4 <100 cels/uL) o 375 g/m ² IV día 5 (CD4>100cels/uL); doxorubicina 40 mg/m ² /96 h IV	3-4 sem	79	53 meses
CEOP	Ciclofosfamida 750 mg/m ² IV día 1; epirubicina 50 mg/m ² IV día 1; Vincristina 2 mg IV día 1; prednisona 100 mg VO día 1 a 5	3-4 sem	47	10 meses
CHOP	Ciclofosfamida 750 mg/m ² IV día 1; doxorubicina 50 mg/m ² IV día 1; vincristina 1.4 mg/m ² IV día 1 (máx. 2 mg); prednisona 60 mg VO día 1 a 5	3-4 sem	60	34 meses
R-CHOP	Rituximab 375 mg/m ² IV día 1; ciclofosfamida 750 mg/m ² IV día 1; doxorubicina 50 mg/m ² IV día 1; vincristina 1.4 mg/m ² IV día 1 (máx. 2 mg); prednisona 60 mg VO día 1 a 5	3-4 sem	63	9 meses

Mitsuyasum, Tirelli, Errante, 32

Antes de la introducción de TARAA se utilizaban esquemas como M BACOD y ACVBP (doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina y prednisona).
Bower,Collins Posteriormente se han empleado diversos esquemas como los mencionados en el cuadro num .

Little y cols recomiendan la suspensión de TARAA durante la administración del esquema EPOCH ya que observaron disminución importante de la cuenta de CD4 que en ocasiones tarda hasta 12 meses en recuperarse; así mismo se administra profilaxis a sistema nervioso central, profilaxis para *Pneumocystis carinii* y *Mycobacterium avium*.³³

En los pacientes con linfoma de Burkitt se recomienda uso de esquema de CODOX-M/IVAC (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, metotrexate / ifosfamida, etopósido y citarabina) e HiperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexate y citarabina) siempre con TARAA. Con éste último régimen se reportan 65% respuestas completas (RC). Los casos de infiltración del sistema nervioso central se consideran de mal pronóstico pobre afectación de un sitio privilegiado la recomendación es administrar quimioterapia intratecal con metotrexate (10 a 15 mg) y citarabina (40 a 50mg) de una a seis dosis como prevención y como tratamiento radioterapia a cráneo (24Gy) más aplicación de quimioterapia intratecal hasta negativización del el LCR (líquido cefalorraquídeo) en su estudio citopatológico. Como tratamiento de segunda línea hay estudios de fase II con uso de esquema de ESHAP (etopósido, metilprednisolona, dosis altas de citarabina y cisplatino) con una respuesta de 54%, con mayor toxicidad hematológica y sobrevida media de 7 meses.³⁴ Bower, Collins

Krishnan reporta su experiencia en trasplante autólogo con período libre de progresión de 85%, supervivencia global de 85% y seguimiento de **31.8 años**.^{Bower, Collins}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tienen un riesgo hasta 100 veces mayor de desarrollar una neoplasia en algún momento de la vida comparados con su presentación en la población general, lo que las convierte en un problema de salud pública.

Por esta razón es necesario conocer las características clínicas de los pacientes que acuden a esta institución con diagnóstico de la segunda neoplasia definitiva de SIDA (linfoma) en nuestra población. De esta manera lograremos mejorar la atención brindada a estos pacientes con una atención integral y eficaz para este sector de la población.

JUSTIFICACIÓN

Con base en el mal pronóstico de los pacientes con linfoma asociado a VIH se deben conocer las características de la población que acude a nuestro Instituto e intentar mejorar el tratamiento y las condiciones que actúan como condicionantes de la respuesta. Esto permitirá que el pronóstico ya *per se* reservado, no se vea afectado por causas externas previsibles.

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir las características clínicas y la respuesta al tratamiento de los pacientes con LNH/VIH que acudieron al Instituto Nacional de Cancerología, entre enero del 2005 a diciembre del 2010.

Objetivos específicos

- Conocer la frecuencia anual de Linfomas asociados a VIH
- Identificar las características demográficas de los pacientes con linfoma asociado a VIH (género, edad de presentación, cuenta de CD4)
- Identificar las manifestaciones clínicas de mayor frecuencia (síntomas B, localización más frecuente)
- Definir el origen inmunológico y el tipo histológico de linfomas asociados a VIH presentes en el servicio
- Establecer el estadio clínico de la población según la clasificación de Ann Arbor
- Identificar la incidencia de pacientes con tratamiento antirretroviral
- Determinar los tipos de tratamiento y la respuesta obtenida

MÉTODO

Diseño del estudio:

- Descriptivo, retrospectivo y observacional

Universo del trabajo y muestra

Revisión de expedientes de pacientes que acudieron a Instituto Nacional de Cancerología, Hospital de tercer nivel, en el periodo comprendido de enero de 2005 a diciembre de 2010, que presentaron diagnóstico histopatológico de Linfoma con infección por VIH.

Criterios de inclusión y exclusión

- Diagnóstico de linfoma corroborado por inmunopatología
- Diagnóstico de infección por VIH corroborado a través de una prueba de ELISA positiva

Criterios de eliminación

- Expedientes con información incompleta.

Variables en Estudio

Se recabó información demográfica, clínica y de estudios de laboratorio en una base de datos, de acuerdo a las siguientes variables:

- Edad en años cumplidos
- Género: masculino/femenino
- Desempeño funcional: ECOG (0/1/2/3)

- Fecha de diagnóstico de VIH: año
- Cuenta de linfocitos CD4/dL
- Carga viral al diagnóstico de linfoma (unidades)
- Uso de TARAA previa o posterior al linfoma
- Morbilidades (sarcoma de Kaposi, otras neoplasias, hepatitis, toxoplasmosis, tuberculosis, otras)
- Síntomas B: si/no
- Fecha del diagnóstico de linfoma: día/mes/año
- Tipo de linfoma: Hodgkin/noHodgkin
- Subtipo histológico del linfoma
- Estadio clínico: sistema de Ann Arbor
- Sitios extranodales afectados: por aparatos y sistemas (localización específica)
- Tumor voluminoso (>10 cm): si/no
- Estudios de laboratorio al diagnóstico de linfoma: biometría hemática completa, pruebas de función hepática con DHL, química sanguínea, B2M, aspirado y biopsia de médula ósea, estudio citológico de líquido cefalorraquídeo
- Estudio de imagen utilizado para estadificación inicial
- Régimen de quimioterapia en primera línea: CHOP, COP, EPOCH, HiperCVAD, ABVD, otros
- Radioterapia, dosis y región irradiada
- Respuesta obtenida: completa, parcial, progresión y recaída
- Fecha de último registro en el expediente: día/mes/año
- Estado del paciente registrada en la última visita o estancia hospitalaria: vivo con actividad tumoral, vivo sin actividad tumoral, muerto con actividad tumoral, muerto sin actividad tumoral o perdido.

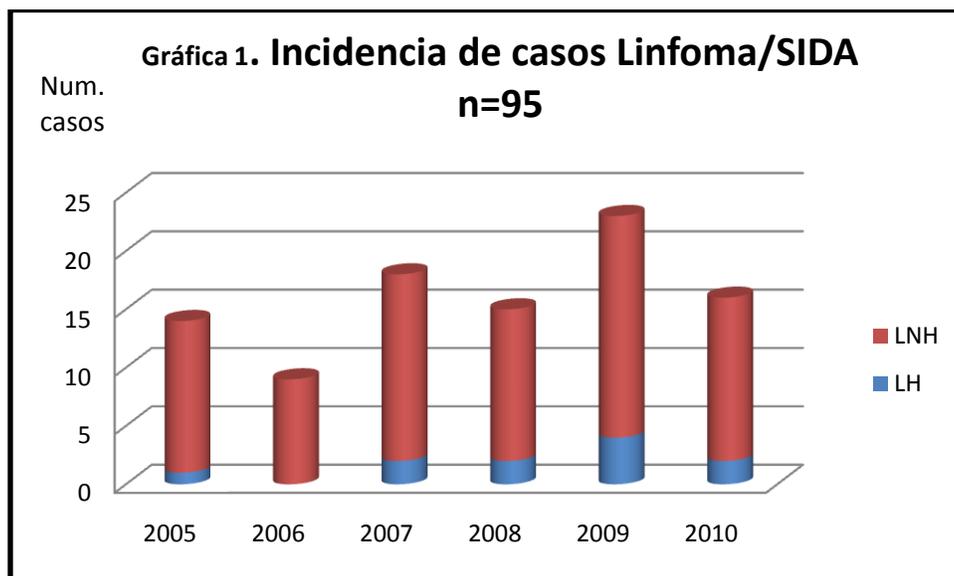
Análisis estadístico

Los resultados se presentan forma descriptiva; se realizó el análisis estadístico mediante el programa SPSS19

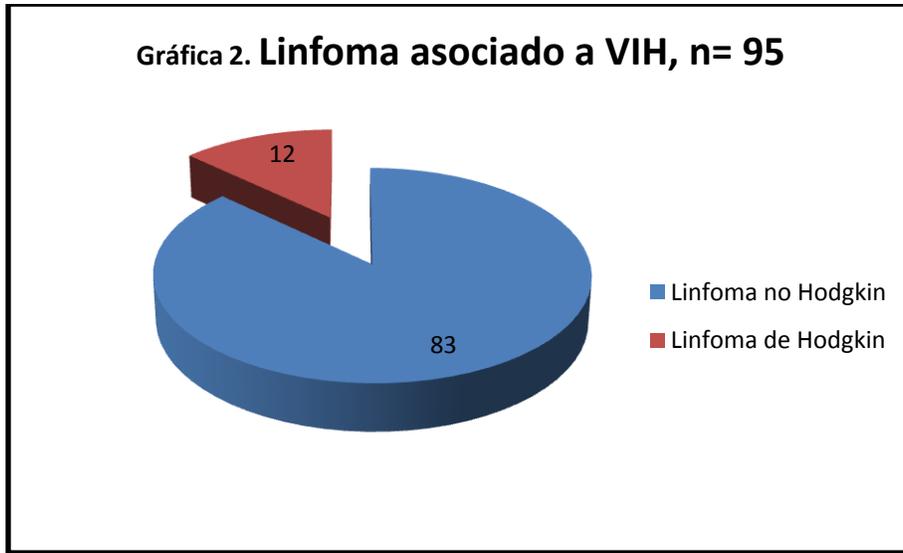
RESULTADOS

Se revisaron los archivos de Hematología, Infectología y Banco de Sangre. Se identificó un total de 99 expedientes de pacientes diagnosticados con linfoma con infección por VIH, establecido entre enero del 2005 a diciembre del 2010; de ellos se eliminaron 4 que no cumplieron con los criterios de inclusión. Posteriormente se registraron las variables de 95 pacientes en una base de datos para su análisis.

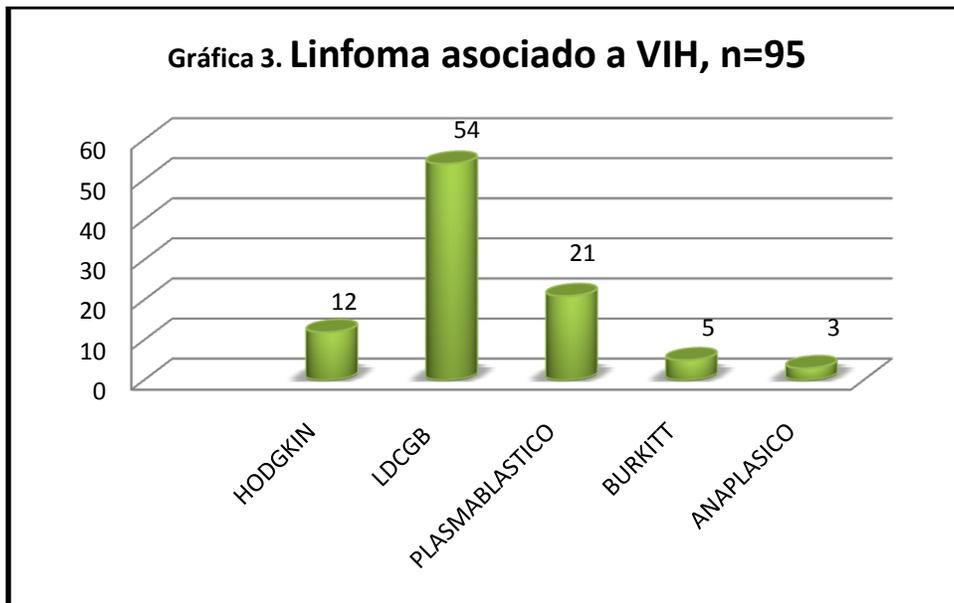
En los primeros tres años se identificó una media de 13 casos por año y en los últimos 3 años se incremento el número de casos a 18 por año admitidos al hospital (Gráfica 1).

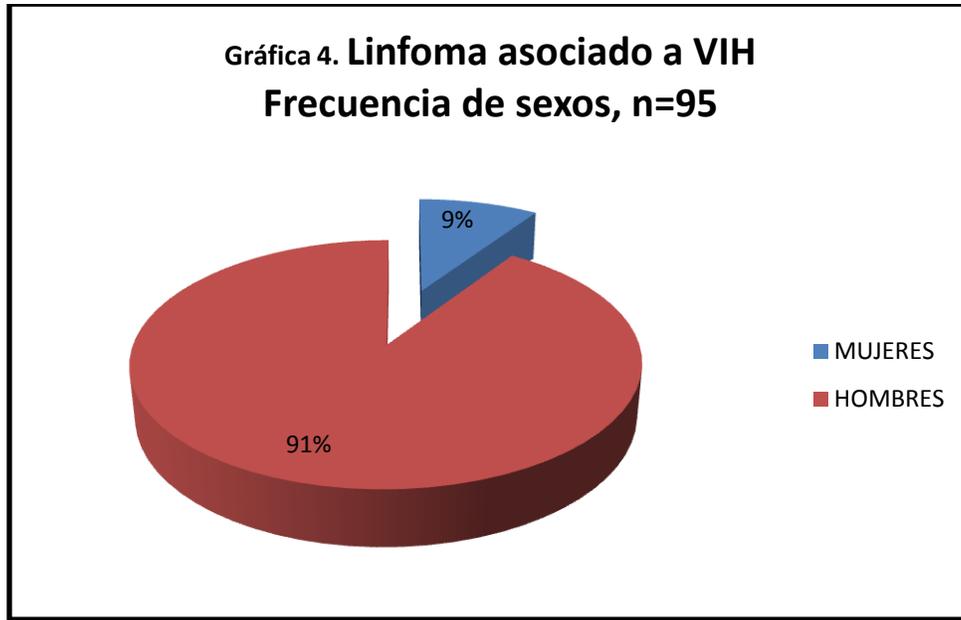


Como se muestra en la gráfica 2, se identificó un franco predominio (87.4%) de los linfomas no Hodgkin (LNH) en relación con los Linfomas de Hodgkin (LH), que se mantuvo durante todo el período de estudio. Sólo se presentaron cuatro linfomas primarios del sistema nervioso centra, todos ellos, LNH.



Desde el punto de vista histopatológico se encontró predominio del Linfoma Difuso de Células grandes B (LDCGB) con un 65% (54/83) de los Linfomas No Hodgkin, con pocos casos del subtipo Burkitt (5/83) y anaplásico (3/83) Gráfica 3).





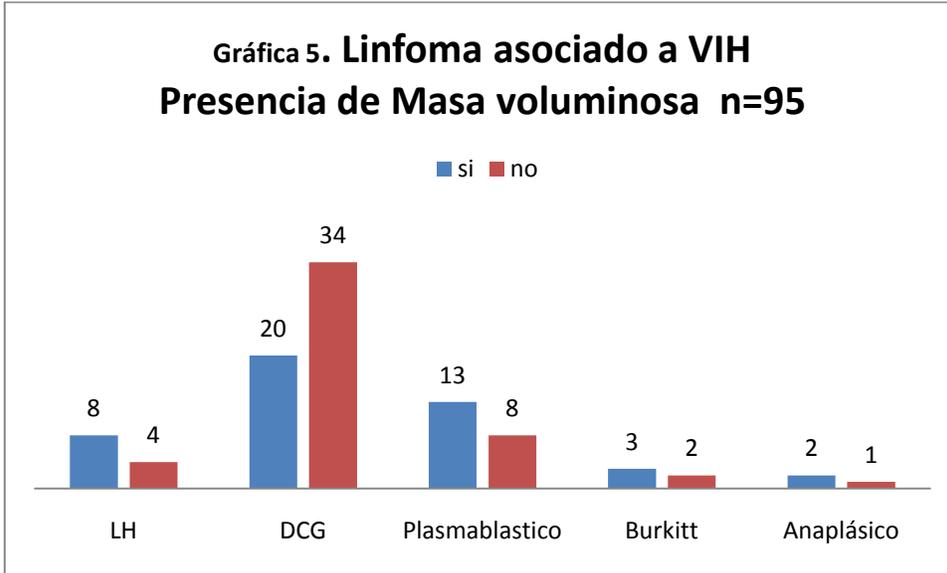
En forma global, predominaron los varones (10:1). Gráfica 4. El 70.3% de los pacientes se encontraba entre 30 y 49 años; la mediana de edad fue de 46.5 años (34 a 59 años).

Cuadro 1 .Linfoma asociado a VIH
Distribución por Edad, n=95

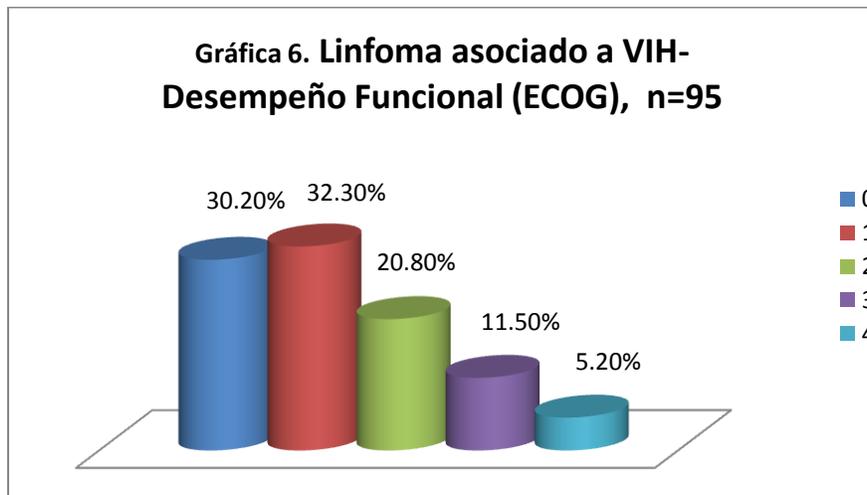
Edad	Num	%
20-29	15	15.7
30-39	45	47.3
40-49	22	23.3
50-59	10	10.5
≥ 60	3	3.2

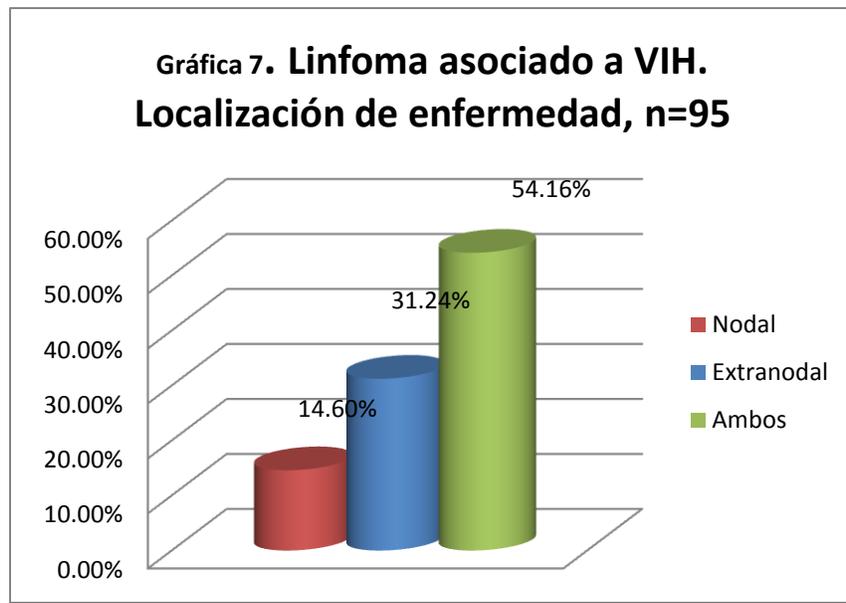
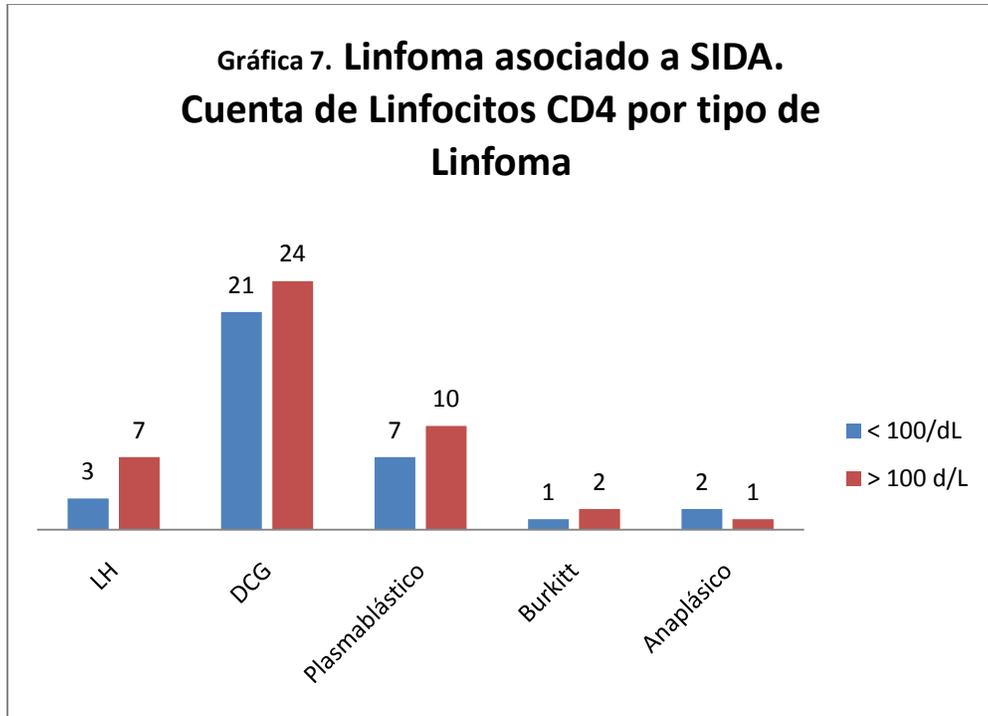
Más de la mitad de los pacientes presentaba buen estado funcional al diagnóstico (Gráfica 5) aunque el 72% se encontró en etapas avanzadas de la enfermedad y casi la misma proporción presentó síntomas B (70.5%). Aproximadamente la mitad de los pacientes tenía masa voluminosa inicial (48.5 %) y la localización combinada nodal y extranodal predominó en estos pacientes (53.7%) Gráfica 6. Es

interesante mencionar que en nuestra población 46/95 pacientes recibía tratamiento antirretroviral antes del inicio del tratamiento del linfoma y este número se incrementó a 82 al final del mism. Se corroboró coinfección por Hepatitis en 22 pacientes.



La mayoría de los pacientes se encontraron en estadios avanzados III y IV de Ann Arbor (71%). La mediana de CD 4 fue 141 céls/uL.





El cuadro 2, muestra las características más generales importantes del grupo total de pacientes (LH y LNH).

Cuadro 2. LINFOMA ASOCIADO A VIH
Características Generales, n=95

Género	
• Varones	86
• Mujeres	9
Edad (años)	
• Mediana (rango)	43(20-67)
Variedad Histológica	
• Linfoma no Hodgkin	83
• Linfoma de Hodgkin	12
Estadio Clínico (%)	
• I-II	28
• III-IV	72
Cuenta CD4 *	
• Mediana (Rango)	176 (33-460)
• ≤ 100	
TARAA previo	
• Si	51
• No	49
• ND	5

La respuesta del tratamiento fue difícil de evaluar ya que solo 85 pacientes recibieron tratamiento de primera línea de los cuales 25 no fueron valorables, 37 lograron remisión completa, 10 remisión parcial, 2 enfermedad estable y 11 progresiones. La mayoría recibió esquema de CHOP 40/85, ABVD 9/85 y solo una pequeña parte EPOCH 19/85, de estos pacientes solo el 36% completo su apoyo con factor estimulante de colonias.

Características de los linfomas no Hodgkin

Del total de casos, 83 correspondieron a linfoma no Hodgkin, 75 (90%) eran varones y 8 mujeres (10%),. S solo 57 pacientes presentaron síntomas B; con una mediana de 36 años, la edad más frecuente de presentación se encontró en la 4ª. década de la vida (Cuadro 3).

**Cuadro 3. Linfoma no Hodgkin asociado a VIH
Distribución por Edad y Sexo, n=83**

Edad (años) / Género	20-29		30-39		40-49		50-59		≥ 60	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
LH	1	0	5	1	4	0	1	0	0	0
DCG	7	2	21	2	12	1	6	0	2	1
Plasmablástico	5	0	10	1	3	1	1	0	0	0
Burkitt	0	0	2	0	1	0	2	0	0	0
Anaplásico	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
Células grandes T										

La mayoría de los pacientes se encontraban en estadios clínicos avanzados (III/IV) y con cuentas de CD4 por encima de 100 cel/dL. En 42% de los pacientes el IPI se encontró con intermedio-alto y alto(19 y 21%, respectivamente. La mayoría de los pacientes (55%) no presentó masa voluminosa al diagnóstico Cuadro 4.

En 42% de los pacientes el IPI se encontró con riesgo intermedio-alto y alto(19 y 21%, respectivamente. La mayoría de los pacientes (55%) no presentó masa voluminosa al diagnóstico

Solo 39 pacientes (46%) tuvieron tratamiento con TARAA antes del diagnóstico de linfoma. El esquema de quimioterapia utilizado con más frecuencia fue CHOP en 48% de los casos, EPOCH en el 21%. Es importante comentar que éste último se empezó a utilizar a finales del 2008; con respuesta completa en 31.7%, respuesta parcial en 12%, progresión en 14.1%. Cuadro 4.

Cuadro 4. Linfoma No Hodgkin Asociado A VIH
Características Generales (n=84)

Género	
• Varones	75 (90)
• Mujeres	8 (10)
Edad (años)	
• Media (DS)	20 (± 9.95)
• Mediana (rango)	36 (20-67)
• Moda	34
Origen Inmunológico	
Linfomas B	80 (97)
Linfomas T	3 (3)
Variedad Histológica (n,%)	
• Difuso de Células Grandes	54 (65)
• Plasmablastico	21 (25)
• Burkitt	5 (6)
• Anaplásico de Células Grandes	3 (3)
Estadio Clínico	
• I	15 (62)
• II	11 (13)
• III	5 (6)
• IV	52 (62)
IPI	
• Bajo	30 (36)
• Intermedio-bajo	19 (22)
• Intermedio-alto	16 (19)
• Alto	18 (21)
Masa voluminosa	
• Si	38 (45)
• No	45 (55)
Cuenta CD4 *	19
• Mediana (Rango)	126 (3-704)
• ≤ 100	30
Carga Viral	
• Indetectable	14/51 (27)
• > 100,000 copias	17/51 (33)
• > 1,000,000 copias	3/51 (5)
• ND	32
• Mediana (rango)	899,678 (61-1,799,295)
TARAA previo	
• Si	39/83 (46)
• No	40/83 (48)
• ND	4/83 (4)
Tratamiento inicial n (%)	
• CHOP	40/83 (48)
• EPOCH	18 /83 (21)
• Hiper-CVAD	3/83 (3)
• CHOP-MTX	3/83 (3)

• CVP	3/83 (3)
• Radioterapia	2/83 (2)
• Otros&	5/83 (6)
• NV	9 (12)
Respuesta a tratamiento n (%)	N=74
• Respuesta completa	25 (33)
• Respuesta Parcial	9 (12)
• Enfermedad Estable	1 (1)
• Progresión	13 (17)
• No Valorable	26 (35)

Solo 39 pacientes (46%) tuvieron tratamiento con TARAA antes del diagnóstico de linfoma. El esquema de quimioterapia utilizado con más frecuencia fue CHOP en 48% de los casos, EPOCH en el 21%. Es importante comentar que éste último se empezó a utilizar a finales del 2008; con respuesta completa en 31.7%, respuesta parcial en 12%, progresión en 14.1.

En el cuadro número 5, se muestra la respuesta al tratamiento por tipo de linfoma y régimen de quimioterapia. Una tercera parte de los pacientes con LDCG B) 28/54 recibió tratamiento con CHOP, sin embargo en 10 casos no fue posible valorar la respuesta, aunque dentro del grupo de pacientes valorables fue este esquema con el que se obtuvieron más respuestas.

El esquema EPOCH fue el más utilizado en pacientes con linfoma plasmablastico con RC en los 5 pacientes en los pacientes valorables. Los pacientes con linfoma de Burkitt y anaplásico de células grandes T constituyeron un grupo muy pequeño por lo que se muestran las características respectivas.

Cuadro 5. LINFOMA NO HODGKIN/SIDA
Regímenes Terapéuticos y Respuesta al Tratamiento n=83

Linfoma/ Régimen	RC	RP	EE	P	NV	Subtotal
DCG B						
• CHOP	9	6	-	3	10	28
• EPOCH	3	-	1	3	3	10
• CHOP-like	1	-	-	-	3	4
• H-CVAD	1	1	-	-	1	3
• Otros	2	1	-	1	-	4
• Sin tratamiento						5
Subtotal	16	8	1	7	17	54
PLASMABLASTICO						
• CHOP	2	1	-	2	2	7
• EPOCH	5	-	-	-	3	8
• CHOP-like	-	-	-	1	-	1
• H-CVAD	-	-	-	1	-	1
• Otros	1	-	-	-	1	2
• Sin tratamiento						2
Subtotal	8	1		4	6	21
BURKITT						
• CHOP	1	-	-	-	-	1
• H-CVAD	-	-	1	-	-	1
• CHOP-like	-	-	-	-	1	1
• Sin tratamiento						2
	1	-	1	-	1	5
ANAPLASICO CÉLULAS GRANDES						
CHOP	2	-	-	-	-	2
Otros	-	-	-	1	-	1
Subtotal	2	-	-	1	-	3

Los cuadros 7 y 8 muestran la relación entre la cuenta de células CD4 positivas y la respuesta al tratamiento así como el estado de los pacientes al corte del estudio.

Cuadro 6. Linfoma no Hodgkin/SIDA
Cuenta de células CD4 y Respuesta al Tratamiento

DCG	<100/dL	> 100/dL	ND	Total
• RC	6	9	1	16
• RP	3	3	2	8
• EE	-	1	-	1
• P	3	4	-	7
• NV	9	7	6	22
Plasmablástico				
• RC	2	5	1	8
• RP	-	1	-	1
• EE	-	-	-	-
• P	3	1	-	4
• NV	2	3	3	8
Burkitt				
• RC	-	1	-	1
• NV	1	1	2	4
Anaplásico				
• RC	2	1	-	3

Cuadro 7. Linfoma no Hodgkin/SIDA
Cuenta de CD4 y Estado Actual

DCG	<100	>100	ND	Total
• VSAT (1)	9	9	3	21
• VCAT (2)	3	9	5	18
• MSAT (3)	-	-	-	0
• MCAT (0)	9	5	1	15
Plasmablástico				
• VSAT (1)	3	5	1	9
• VCAT (2)	3-	4	1	8
• MSAT (3)	-	-	-	-
• MCAT (0)	1	1	2	4
Burkitt				
• VSAT (1)	-	1	-	1
• VCAT (2)	1	1	2	4
Anaplásico				
• VSAT (1)		1		
• VCAT (2)			1	
• MCAT (0)	1	1	1	3

VSAT: vivo sin actividad tumoral; VCAT; vivo con actividad tumoral; MSAT: muerto sin actividad tumoral; MCAT: muerto con actividad tumoral

Características de los Linfomas de Hodgkin

Se reportaron 12 casos de linfoma de Hodgkin asociado a VIH de los cuales 11 fueron varones y solo 1 mujer; con una mediana de edad de 30 años.

La mayoría con estadio clínico avanzado (III/IV) en 11 pacientes; de los cuales 10 casos fueron celularidad mixta y presentaron síntomas B.

Se reportó una mediana en la cuenta de CD4 de 174 cels y solo 7 pacientes tenían tratamiento previo al desarrollo de la neoplasia.

LINFOMA DE HODGKIN ASOCIADO A VIH Características Generales (n=12)

Género	
• Varones	11
• Mujeres	1
Edad (años)	
• Media (DS)	38 (9)
• Mediana (rango)	30 (24-52)
Variedad Histológica	
• Celularidad Mixta	10
• Esclerosis Nodular	1
• Clásico	1
Estadio Clínico	
• I-II	1
• III-IV	11
Cuenta CD4 *	
• Mediana (Rango)	176 (33-460)
• ≤ 100	
Carga Viral	
• Indetectable	4
• ND	2
• Mediana (rango)	1,530 (389-187,678)
TARAA previo	
• Si	7
• No	3
• ND	1
Tratamiento inicial	
• ABVD	9
• Otro	1
• ND	1
Respuesta a tratamiento	
• Respuesta completa	9
• No Valorable	2

El tratamiento en estos pacientes fue principalmente esquema ABVD en 9 pacientes, en 1 esquema BEACOPP y 1 dosis ajustadas de EPOCH. De los cuales se obtuvo respuesta completa en 10 pacientes, 1 respuesta parcial y solo en 1 caso no fue valorable.

DISCUSIÓN

Las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer. En los EU 1.2 millones de personas vivían con infección por VIH en el 2003 y de estos 42% no han progresado a SIDA, 34% tiene SIDA y 24% fue mal diagnosticado. Se realizó una revisión en 4 estados en los cuales se encontró que en 5 años los pacientes con infección VIH presentaron neoplasias definitorias de SIDA en un 46.4% y no definitorias, 53.6%; de éstas las más comunes fueron pulmón, próstata, mama y linfoma de Hodgkin. El riesgo relativo para desarrollo de cáncer posterior a diagnóstico de SIDA es de 3.2.³⁵

En México no se encuentra una incidencia de linfomas de Hodgkin asociados a VIH/SIDA de manera oficial. Existen varios reportes entre los que se encuentra un análisis retrospectivo realizado en el INCAN entre enero 1990 y septiembre de 2007, se reportaron 87 pacientes y se observó un incremento de casos por año, se encontraron en estadios avanzados de la enfermedad, con síntomas B y con predominio de los linfomas de estirpe B, 28 pacientes lograron respuesta completa y la mediana de supervivencia fue de 11 ± 16.8 meses.³⁶ Un reporte del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición INCMNSZ del 2010, informa de 16 casos vistos en 10 años con supervivencia de 62% a 80 meses con mayor incidencia en los linfomas difusos de células grandes inmunofenotipo B.³⁷

Este estudio es el más grande en cuanto a número de pacientes incluidos en México. Pudimos corroborar cómo se ha incrementado la incidencia de linfoma No Hodgkin asociados a VIH conforme el transcurso de los años de acuerdo a lo reportado a nivel mundial, además, de acuerdo a nuestra experiencia también observamos un aumento de los linfoma de Hodgkin en esta misma población de riesgo, como lo reporta Bower.⁵

El Linfoma difuso de células grandes B continuó siendo el que ocupa el primer lugar en frecuencia. Llama la atención que en este estudio fueron muy pocos los casos de linfoma primario de sistema nervioso central lo que nos ubica a la par de

la situación internacional. Esto mismo se comprueba en relación a la distribución por género, ya que en nuestro estudio al igual que el de Mounier, encontramos una población femenina con linfoma asociado a VIH muy pequeña (10:1). Se corrobora además que el origen inmunológico en una 97% es de estirpe B, como es descrito por Espinosa.^{30, 37}

En nuestra población, al igual que lo reportado por Lanoy, predominaron los pacientes jóvenes principalmente en los grupos de 30 – 39 y 40 - 49 años, con una media de 46 años.³⁸ Dentro de sus características clínicas la principal localización del linfoma en nuestros pacientes fue a nivel combinado tanto extraganglionar como ganglionar en un 53%, y la presencia de síntomas B fue de 70%; la mayoría de los pacientes se encontraba en estadios clínicos Ann Arbor avanzados (III, IV), la mediana de células de CD4 en nuestros pacientes apenas se encontró por arriba de 100/dL (141 cels/uL). A pesar de que la terapia antirretroviral está disponible para todos los pacientes en nuestro país, solo 82 pacientes (86%) recibieron tratamiento durante su tratamiento con quimioterapia. Al realizar un subanálisis de los pacientes con base a su respuesta y cuenta de CD 4 se apreció que las respuestas completas que se presentaron fueron mayores en los pacientes con cuentas de CD4 mayores de 100 cels/uL, lo cual es esperado ya que se encuentran con mejor sistema inmune.

En nuestro estudio 83% de los pacientes se encontraban con buen estado funcional (ECOG 0,1,2) y 48.5% de todos los linfomas presentaron masa voluminosa, aunque fue más común en los pacientes Linfomas Hodgkin (66%). Llama la atención que en este grupo de linfomas la mayoría (11/12 pacientes) presentaba celularidad mixta y presentaron una mediana de carga viral significativamente menor que los pacientes con LNH (1530 vs 899,678 copias, respectivamente) que posiblemente pudiera relacionarse con mejor respuesta.

La presencia del virus de Epstein Barr se ha encontrado significativamente elevada en los pacientes con Linfoma de Hodgkin, en los linfomas CD 30 ALK, en los linfomas de cavidades y algunos primarios de sistema nervioso central, En

nuestro estudio solo 17/95 pacientes tuvieron corroborada la presencia de este virus. ^{Tirelli, Errante}

Se reporta un incremento de la población hispana del 13 al 23% hasta 1998, y no hay reportes en la población mexicana de incremento en la toxicidad por la combinación de antirretrovirales y quimioterapia ^{Uriarte Duque, Hernández-Rivera}

En nuestro estudio se administraron una gran variedad de esquemas de quimioterapia, condicionada en ocasiones por los recursos y las características socioeconómicas de los pacientes. En general, se identificaron: 37 respuestas completas, 10 respuestas parciales, 2 enfermedades estables, 12 progresiones y 25 respuestas no valorables. Esto ya se había mencionado en el artículo de Spina, y en nuestro estudio no existen suficientes casos para poder comparar los dos principales esquemas como DA-EPOCH vs CHOP para valorar costo beneficio al paciente.

CONCLUSIONES

Nuestro grupo de pacientes con Linfoma/SIDA presenta similitudes con la población en general con respecto a edad, género, estadio clínico, cuenta de células CD4. La mayoría de los pacientes con presencia de síntomas B y con localización combinada, nodal y extranodal.

Los pacientes con neoplasias asociadas a VIH deberían ser tratados en un centro especializado para poder ajustar su quimioterapia a sus comorbilidades, cuenta de CD4 e incluso valorar su índice de masa corporal para establecer factores pronósticos para la respuesta. Es importante mencionar que nosotros no apreciamos alguna consecuencia del punto de visita infeccioso secundario al mantener la quimioterapia y la terapia antirretroviral.

Es necesario realizar un estudio en el cual se pueda realizar un análisis costo/beneficio de los dos principales esquemas de tratamiento para los linfomas no Hodgkin.

Anexos

Cuadro

LINFOMA/SIDA
Regímenes Terapéuticos y Respuesta al Tratamiento n=95

Linfoma/ Régimen	RC	RP	EE	P	NV	Subtotal
DCG B						
• CHOP	9	6	-	3	10	28
• EPOCH	3	-	1	3	3	10
• CHOP-like	1	-	-	-	3	4
• H-CVAD	1	1	-	-	1	3
• Otros	2	1	-	1	-	4
• Sin tratamiento						5
PLASMABLASTICO						
• CHOP	2	1	-	2	2	7
• EPOCH	5	-	-	-	3	8
• CHOP-like	-	-	-	1	-	1
• H-CVAD	-	-	-	1	-	1
• Otros	1	-	-	-	1	2
• Sin tratamiento						2
BURKITT						
• CHOP	1	-	-	-	-	1
• H-CVAD	-	-	1	-	-	1
• CHOP-like	-	-	-	-	1	1
• Sin tratamiento						2
ANAPLASICO CÉLULAS GRANDES						
• CHOP	2	-	-	-	-	2
• Otros	-	-	-	1	-	1
LINFOMA DE HODGKIN	9				1	10
• ABVD	1					1
• BEACOPP		1				1
• EPOCH						

Bibliografía

- ¹ Dal Maso, Franceschi Epidemiology of Non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS *The Lancet Oncology* 2003;4:110-19
- ² Levine Acquired Immunodeficiency syndrome-related Lymphoma *Blood* 1992;80(1):8-20
- ³ Tirelli, Errante et al Malignant tumors in patients with HIV infection *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 1996;21:165-84
- ⁴ Mbulaiteye, Parkin, et al Epidemiology of AIDS-related malignancies an international perspective *Hematology Oncology Clinics North America* 2003;17:673-96
- ⁵ Bower, Collins et al British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2008 *HIV Medicine* 2008;9:336-88
- ⁶ Shiels, Pfeiffer et al Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States *Annals of Internal Medicine* 2010;153(7):452-60
- ⁷ Hernández-Rivera, Gómez-Roel linfomas no-Hodgkin asociados a SIDA: evolución durante los 20 años de la pandemia y experiencia en el INCMNSZ *Rev Invest Clin* 2004;56(2):186-92
- ⁸ Mohar, Volkow, et al SIDA y neoplasias en México *Salud Pública de México* 1995;36(6):533-38
- ⁹ Simard, Pfeiffer, et al Cumulative Incidence of Cancer Among Individuals with acquired Immunodeficiency Syndrome in the United States *Cancer* 2011;117: 1089-96.
- ¹⁰ Patel, Hanson et al Incidence of Types of Cancer among HIV-Infected Persons compared with the general population in the United States, 1992-2003 *Annals of Internal Medicine* 2008;148(10):728-36
- ¹¹ Seaberg, Wiley et al Cancer Incidence in the Multicenter AIDS cohort study before and during the HAART era *Cancer* 2010;116:5507-16
- ¹² Grulich Living longer with HIV: what does it mean for cancer risk? *Current Opinion in HIV and AIDS* 2009;4:1-2
- ¹³ Franceschi, Dal Maso et al Advances in the epidemiology of HIV-associated no Hodgkin's lymphoma and other lymphoid neoplasms *International Journal of Cancer* 1999;83:481-85
- ¹⁴ Gucalp &, Noy Spectrum of HIV lymphoma 2009 *Current Opinion Hematology* 2010;17:362-67
- ¹⁵ Bower, Palmier et al AIDS-related malignancies: changing epidemiology and the impact of highly active antiretroviral therapy *Current Opinion Infectious Diseases* 2006;19:14-9
- ¹⁶ Mbulaiteye, Katabira et al Spectrum of cancers among HIV infected persons in Africa: The Uganda AIDS Cancer Registry Mathc Study *International Journal Of Cancer* 2006; 118:985-90
- ¹⁷ Tran, Nourse et al Immunodeficiency associated lymphomas *Blood Reviews* 2008;22:261-81
- ¹⁸ Bonnet, Chene Evolving epidemiology of malignancies in HIV *Current Opinion in Oncology* 2008;20:534-40
- ¹⁹ Levine, Seneviratne, et al Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma *Blood* 2000;96:4084-90
- ²⁰ Reed, Cosgrove et al Ten Years Later: A single Hospital Experience with malignancy in HIV/AIDS *Journal of Surgical Oncology* 2010;102:282-86
- ²¹ Abayomi, Somers et al Impact of the HIV epidemic and antiretroviral treatment policy on lymphoma incidence and subtypes seen in the Western Cape of South Africa, 2002-2009: Preliminary findings of the Tygerberg Lymphoma Study Group *Transfusion and Apheresis Science* 2011;44:161-66
- ²² Mantina, Wiggill, et al Characterization of Lymphomas in a High Prevalence HIV setting *Journal Acquired Immune Deficiency Syndrome* 2010;53(5):656-60
- ²³ Zhang, Gui et al Cancer in cohort of HIV infected population: prevalence and clinical characteristics *Jornal Cancer Research Clinical Oncology* 2010;prepub
- ²⁴ Besson, Goubar et al Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy *Blood* 2001;98:2339-44
- ²⁵ Simcock Blasko et al Treatment and prognosis of AIDS-related lymphoma in the era of highly active antirretroviral therapy: findings from the Swiss HIV Cohort Study *Antiviral Therapy* 2007;12:931-39
- ²⁶ Uriarte-Duque, Hernández-Rivera Tratamiento de pacientes con linfomas no Hodgkin asociados a SIDA: experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
- ²⁷ Armitage Staging No Hodgkin Lymphoma *CA Cancer Journal Clinic* 2005;55:368-76

- ²⁸ Tirelli, Franceschi, et al Malignant tumors in patients with HIV infection British Medicina Journal 1994;308:1148-53
- ²⁹ Mitsuyasum Reddy AIDS-Relates malignancias Cancer management 13th edition
www.cancernetwork.com
- ³⁰ Mounier, Spina et al AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: final analysis of 485 patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy Blood 2006;107:3832-40
- ³¹ Bower, Gazzard, et al A prognostic index for systemic AIDS-Related Non Hodgkin Lymphoma treated in the era of Highly active antiretroviral Therapy Annals of Internal Medicine 2005;143:265-73
- ³² Spina, Gloghini et al Therapeutic options for HIV-associated linfomas Expert Opinion Pharmacotherapy 2010;11(15):2471-81
- ³³ Little, Pittaluga et al Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose –adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology Blood 2003;101(12):4653-59
- ³⁴ Wand, Castillo Management of HIV-associated lymphomas Medicine& Health/Rhode Island 2011;94(1):4-6
- ³⁵ Engels, Biggar, et al Cancer risks in people infected with human immunodeficiency virus in the United States International Journal Cancer 2008;123:187-94
- ³⁶ Cornejo-Juárez, Volkow-Fernández, et al AIDS and Non –Hodgkin's lymphoma. Experience at an oncological center in Mexico Rev Invest Clin 2008;60(5):375-81
- ³⁷ Espinosa, Ramos et al Experiencia del INCMNSZ en el manejo de Linfoma No Hodgkin en pacientes con VIH Revista de Hematología 2010;1;103-121
- ³⁸ Lanoy, Spano et al The spectrum of malignancias in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study International Journal of Cancer 2011;129:467-75