



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE SUBESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA

**PREVALENCIA DE VIRUS DE EPSTEIN-BARR Y VIRUS DE
HERPES HUMANO TIPO 8 EN MUESTRAS
HISTOPATOLÓGICAS DIAGNÓSTICAS DE LINFOMA NO
HODGKIN EN PACIENTES CON SIDA. EPIDEMIOLOGÍA Y
FACTORES PRONÓSTICOS.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. SALVADOR MEDRANO AHUMADA

DRA. PATRICIA AMALIA VOLKOW FERNÁNDEZ
DIRECTOR DE TESIS



CIUDAD DE MÉXICO.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

PREVALENCIA DE VIRUS DE EPSTEIN-BARR Y VIRUS DE HERPES HUMANO TIPO 8 EN MUESTRAS HISTOPATOLOGICAS DIAGNOSTICAS DE LINFOMA NO HODGKIN EN PACIENTES CON SIDA. EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES PRONOSTICOS.

Dra. Patricia Amalia Volkow Fernández
Director de Tesis
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia
Subdirectora de Educación Médica
Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Salvador Medrano Ahumada
Médico Residente de Segundo Grado de Infectología
Autor
Instituto Nacional de Cancerología

INDICE

Dedicatorias y Agradecimientos.....	3
Resumen.....	6
Introducción.....	8
Marco de referencia.....	8
Planteamiento del Problema.....	17
Justificación.....	18
Objetivo.....	18
Hipótesis.....	19
Diseño, Material y Métodos.....	19
Descripción de Variables.....	23
Cronograma.....	24
Consideraciones éticas.....	25
Resultados.....	26
Discusión.....	31
Conclusiones.....	31
Bibliografía.....	32
Anexos.....	36

Dedicatorias:

Primeramente, a Dios, por darme la vida y haberme permitido llegar a este momento especial en mi formación profesional, por guiarme y acompañarme, darme fuerzas para seguir adelante y una experiencia llena de aprendizaje y sobre todo felicidad.

A la mujer de mi vida y ahora esposa mía, Blanca, por ti y para ti. Por tu amor, por tu apoyo y paciencia, porque este sacrificio y esfuerzo lo llevamos juntos y la recompensa será también de los dos. Te amo pequeña.

A mis padres Lucy y Salvador. Por su amor y preocupación, por darme un hogar lleno de amor y felicidad, por su motivación constante para alcanzar mis objetivos, mucho de este logro es gracias a ustedes. Los amo.

A mi hermosa hermana Ani, porque la vida en este año nos ha cambiado a los dos en diferentes formas, mi primer sacrificio en esta etapa fue separarme de ti, me siento orgulloso y feliz de verte realizada en todos los aspectos, sé que Andrea traerá amor, dicha y felicidad a todos nosotros. Te quiero.

Agradecimientos:

A la Dra. Patricia Volkow Fernández, Por su enseñanza y guía de formación, le agradezco el tiempo, dedicación y su esfuerzo. Es usted ejemplo para todos nosotros, no solo como infectóloga, sino como un gran ser humano. Le estaré en deuda siempre.

A la Dra. Patricia Rodríguez Zulueta, no hay forma de poder agradecerle todo el apoyo que a mis compañeros y a mí nos ha dado, maestra en todos los sentidos. Le agradezco el tiempo, la dedicación, su preocupación, sus consejos para la vida, sus regaños y llamadas de atención. Es una parte invaluable de nuestra formación como infectólogos. Sepa que tiene un colega y amigo para toda la vida.

A todo el Equipo de infectología y microbiología del Instituto nacional de cancerología y Hospital General "Gea González" Porque cada uno de ustedes contribuyeron en nuestra formación, Excelentes médicos y microbiólogos. Fue un orgullo y un honor haber trabajado con ustedes.

A la Dra. Carmen Lome Por la asesoría y ayuda en la realización de este trabajo, a todo el equipo de Hemato-patología y patología del instituto nacional de cancerología, su aporte fue indispensable. Muchas gracias.

RESUMEN

Introducción: El linfoma no Hodgkin es una de las neoplasias más frecuentes observadas en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana. El LNH y el linfoma de Hodgkin están asociados a la infección por VIH desde los inicios de la epidemia, siendo el primero considerado una enfermedad definitiva de SIDA.

Dentro de su fisiopatología se postula varios factores, como son la co-infección por virus oncogénicos como virus de Epstein-Barr y virus herpes humano tipo 8. Este último bien asociado a Sarcoma de Kaposi. La prevalencia de VEB varía dependiendo de la estirpe de LNH, sin asociación clara a pronóstico y mortalidad. El HHV-8 en cambio no está descrito dentro de la fisiopatología del Linfoma No Hodgkin, su prevalencia en México no está descrita en este grupo de pacientes y su impacto en la mortalidad se desconoce.

Material y Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, comparativo y analítico. Se revisaron expedientes de todos los pacientes con LNH e infección por VIH en el periodo 2005-2014 en el Instituto Nacional de Cancerología. Se tomaron variables del expediente electrónico. Se compararon mediante Chi², Prueba exacta de Fisher y Prueba T según corresponda. Se calculó la supervivencia por curva de Kaplan-Meier.

Resultados: En el periodo estudiado se atendieron 101 pacientes.

Discusión y Conclusiones

INTRODUCCION

Marco teórico

El linfoma no Hodgkin (LNH) es una de las neoplasias más frecuentes observadas en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El LNH y el linfoma de Hodgkin (LH) están asociados a la infección por VIH desde los inicios de la epidemia, siendo el primero considerado una enfermedad definitoria de SIDA.

Se ha estimado que la incidencia de LNH en pacientes con infección por VIH es sobre 100 veces la encontrada en la población general y en los casos de LH es entre 5 y 15 veces la tasa de la población general. Se estima que entre un 30% a 40% de los pacientes HIV positivos desarrollará una neoplasia en el curso de la historia natural de la enfermedad. La prevalencia de LNH en esta población es de 3% a 5%⁵. Un 50% de los pacientes tiene diagnóstico de sida previo al linfoma, mientras que en el 30% de los casos, el diagnóstico de la neoplasia coincide con el del retrovirus⁶. Más del 95% de estas neoplasias son de fenotipo B y representan la causa de muerte en el 12% a 16% de los casos.

Los LNH asociados con la enfermedad HIV/sida al igual que los que se presentan en la población general son más frecuentes en varones y el riesgo de desarrollo de estas neoplasias parece mayor en los adictos a drogas intravenosas (ADIV), con excepción de los LNH primarios de la cavidad oral y de la región anorrectal que ocurren con mayor frecuencia en homosexuales

Desde la introducción de la TARAA se ha observado una disminución en la incidencia de algunos tipos de LNH asociados con el HIV como el linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) y otras neoplasias marcadoras como el sarcoma de Kaposi, probablemente en relación con la reconstitución inmunológica. Sin embargo, no ocurre lo mismo con otros subtipos de LNH y con el linfoma de Hodgkin (LH) cuya incidencia se ha incrementado en relación con la mayor supervivencia de los pacientes.

En los pacientes con infección por VIH, el linfoma difuso de células grandes estirpe B (LDCGB) y linfoma de Burkitt (LB) son las formas más comunes de LNH. En el caso de los LH, las variantes histológicas de celularidad mixta y depleción linfocitaria son las más frecuentes. Ciertos tipos de linfoma ocurren específicamente en pacientes infectados con VIH, como el linfoma primario de cavidades (PEL, por su sigla en inglés *-primary effusion lymphoma*) y linfoma plasmoblástico. En pacientes con infección por VIH ocurre más frecuentemente la presentación extranodal en el sistema nervioso central (SNC) de linfoma difuso de células grandes (LDCG) así como el linfoma primario de SNC.

Patogenia de LNH y VIH:

La heterogeneidad de los linfomas asociados con el HIV refleja diferentes mecanismos patogénicos, entre ellos, estimulación antigénica crónica, anomalías genéticas que involucran MYC, BCL6 y genes supresores tumorales, desregulación en los niveles séricos de citoquinas e infección por virus Epstein-Barr (VEB) y el Herpes virus humano tipo 8 (HHV-8).

El genoma del VEB se identifica en el 60% de estas neoplasias y esto depende, fundamentalmente, del sitio anatómico involucrado y del subtipo histológico. Esta relación patogénica es de casi un 100% en los LPSNC y para ciertos subtipos histológicos de LH (celularidad mixta). En tanto, varía entre un 45% y 65% para los LNH sistémicos.

El HHV-8 es otro virus de la familia herpesviridae que se relaciona con la patogenia de los linfomas, en especial, con el linfoma primario de cavidades (PEL, por sus siglas en inglés) y con los linfomas plasmoblásticos.

Finalmente, el virus de la hepatitis C (HCV) ha sido señalado en distintas series como un cofactor que incrementa el riesgo de desarrollar LNH en pacientes con infección crónica por HCV16-18. La presencia del RNA del HCV incrementa dos veces del riesgo

de desarrollar un LNH de células B y en tres veces el riesgo de un linfoma difuso de grandes células de fenotipo B (LDGCB).

Subtipos Histológicos de LNH:

Histológicamente, los linfomas relacionados con el sida incluyen un estrecho abanico de subtipos histológicos que consisten casi exclusivamente en tumores de alto grado y de fenotipo B. Estos comprenden el LDGCB (inmunoblástico o centroblástico), el linfoma de Burkitt (LB) o similar, un subtipo especial, con frecuencia creciente en estos pacientes, que

es el linfoma plasmoblástico y otro con baja incidencia, el linfoma de cavidades. El linfoma plasmoblástico fue descrito inicialmente en la cavidad bucal pero posteriormente aparecieron varios reportes en localizaciones extrabucales.

El LB presenta un inmunofenotipo consistente con un origen centro-germinal. Se caracteriza por un alto índice de proliferación celular, Ki67 cercano al 99%, lo que se relaciona con el rápido aumento del volumen tumoral. Además del LB clásico, la WHO incluye en su clasificación dos variantes, el LB con diferenciación plasmocitoide y el LB-like

Clasificación REAL/OMS actualizada

<i>Neoplasia de células B</i>

1. Neoplasia de células B precursoras: leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras/linfoma linfoblástico (LLB).

2. Neoplasias de células B periféricas.

a. LLC de células B/linfoma linfocítico de células pequeñas.
--

b. Leucemia prolinfocítica de células B.
c. Linfoma linfoplasmocitario/inmunocitoma.
d. Linfoma de células del manto.
e. Linfoma folicular.
f. Linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal de tipo de tejido linfático asociado con mucosa (TLAM).
g. Linfoma ganglionar de células B de la zona marginal (\pm células B monocitoides).
h. Linfoma esplénico de la zona marginal (\pm linfocitos vellosos).
i. Leucemia de células pilosas.
j. Plasmocitoma/mieloma de células plasmáticas.
k. Linfoma difuso de células B grandes.
l. Linfoma de Burkitt.

Neoplasias de células T y de supuestas células CN

1. Neoplasia de células T precursoras: leucemia linfoblástica aguda de células T precursoras y LLB.

2. Neoplasias de células T y de células CN periféricas.

a. LLC de células T/leucemia prolinfocítica.
b. Leucemia linfocítica de células T granulares.
c. Micosis fungoide/síndrome de Sézary.
d. Linfoma de células T periféricas, sin otra indicación.
e. Linfoma hepatoesplénico de células T γ/δ .

f. Linfoma similar a paniculitis subcutáneo de células T.
g. Linfoma angioinmunoblástico de células T.
h. Linfoma extraganglionar de células T/CN, tipo nasal.
i. Linfoma intestinal de células T, tipo enteropático.
j. Linfoma de células T adultas/leucemia (virus linfotrópico humano de células T [VLHT] 1+).
k. Linfoma anaplásico de células grandes, tipo sistémico primario.
l. Linfoma anaplásico de células grandes, tipo cutáneo primario.
m. Leucemia de células CN de crecimiento rápido.

Manifestaciones clínicas

Una de las características clínicas salientes de los linfomas en pacientes HIV positivos es su presentación en etapas avanzadas de la enfermedad neoplásica y su localización extraganglionar en el 70% a 80% de los casos. Entre los sitios extranodales más comunes se citan el tracto gastrointestinal, incluyendo la boca y glándulas anexas, la piel, el SNC y la médula ósea. Tienen un curso clínico agresivo, con enfermedad avanzada al momento del diagnóstico y con una tasa de respuesta completa inferior a la de la población general. La inmunodeficiencia grave, el recuento de linfocitos T CD4 + menor de 200 cél/ μ L y la infiltración de la medula ósea (citopenias), hallazgos comunes en estos pacientes en el momento del diagnóstico, ensombrecen el pronóstico y limitan las opciones terapéuticas. El diagnóstico de infección por HIV debe considerarse en todo paciente en que se diagnostica un LNH o un LH; de forma similar, el diagnóstico de linfoma deberá incluirse en aquellos pacientes HIV positivos con adenopatías palpables, mediastínicas o abdominales, en aquellos que presentan síntomas B o masas ocupantes cerebrales.

Las características clínicas de estas neoplasias suelen correlacionarse con la histopatología. En este sentido, la mayoría de los pacientes con LB se presenta con enfermedad en estadio IV por la infiltración de la médula ósea. Esto ocurre en el 40% de los pacientes con LDGCB.

El uso de terapia anti-retroviral (TARV) altamente efectiva desde 1996, ha provocado cambios epidemiológicos en los pacientes. La cohorte EuroSIDA reportó un incremento relativo de LNH desde 4% en 1994 a 16% en 1998 en la proporción de neoplasias diagnosticadas en esta población, debido a la disminución del sarcoma de Kaposi. Por otra parte, un meta-análisis de 23 estudios de cohortes encontró una disminución de linfomas relacionados a SIDA de 0,62% por año entre 1992-1996 a 0,36% por año entre 1997-1999. La disminución ocurrió especialmente en linfoma primario de SNC y linfoma inmunoblástico, asociados a recuentos de linfocitos CD4 bajo 50 céls/mm³, situación que no ocurre con el linfoma de Burkitt que se presenta con valores mayores de linfocitos CD4.

El beneficio de TARV combinada con quimioterapia en forma simultánea, ya sea en dosis plenas o reducidas, ha mostrado su eficacia y tolerancia permitiendo una opción terapéutica con fines curativos en pacientes con LNH asociados a VIH.

Pronóstico

El pronóstico de estos pacientes se relaciona con la gravedad de la inmunodeficiencia subyacente (recuento de linfocitos T CD4 < 200 cél/μL), el diagnóstico previo de sida por infecciones oportunistas u otras neoplasias, la presencia de enfermedad extranodal, la infiltración de la médula ósea y el status clínico.

Un IPI (International Prognosis Index, por sus siglas en inglés) alto se asocia con una supervivencia más corta, al igual que un recuento de CD4 < de 100 cél/μL y el fracaso para alcanzar la respuesta completa. El valor predictivo del IPI es aún mayor en la era TARGA.

Debe tenerse en cuenta que en la mayoría de los pacientes con LDGCB se presentan en estadios avanzados de la enfermedad neoplásica y con niveles elevados de LDH, factores ambos que empeoran el pronóstico. Además la leucopenia que se observa con frecuencia en estos pacientes limita el uso de la quimioterapia. La infiltración de la médula ósea y el compromiso del sistema nervioso central ensombrecen el pronóstico.

Los pacientes con enfermedad refractaria al tratamiento o recaídas sistémicas también tienen mal pronóstico. En estos pacientes, si la situación clínica lo permite podrían considerarse tratamientos de rescate e incluso el trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

Tratamiento

La TARAA debe incluirse siempre en el tratamiento de los linfomas asociados con el sida. Es un elemento que mejora el pronóstico de estos pacientes. La tasa de respuesta completa en LDGCB se incrementó de 32% en la era previa a la TARGA a 57% luego de la implementación y difusión de la misma. En este aspecto, debe evitarse incluir a la zidovudina en el esquema de terapia antirretroviral debido a su efecto supresor de la médula ósea. Además, los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir son potentes inductores del sistema enzimático citocromo P-450, con lo que pueden aumentar los niveles plasmáticos y los efectos tóxicos de la quimioterapia. La supresión incompleta de la replicación viral en pacientes bajo TARGA se asoció en diferentes estudios con un mayor riesgo de desarrollo de linfomas, de manera independiente del recuento de CD4. Distintos grupos de trabajo han demostrado que el tratamiento de los pacientes HIV positivos con linfomas debe seguir los mismos lineamientos que en la población HIV negativa. Para el LDGCB, se sugiere la utilización del esquema CHOP-R (ciclofosfamida, doxorribicina, vincristina, prednisona y rituximab) durante seis ciclos. Trabajos recientes no han comprobado beneficios cuando se comparó la administración de CHOP-R cada 14 días con el esquema estándar cada 21 días, en relación con la sobrevida global ni en la supervivencia libre

de progresión de la enfermedad neoplásica. Si bien se mantienen algunas controversias en relación con el uso del rituximab por el riesgo de infecciones oportunistas, su inclusión en el esquema de tratamiento ha mejorado la supervivencia en este grupo de pacientes. Se desaconseja en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4 + de < de 50 cél/ μ L.

Otros regímenes utilizados en pacientes con LDGCB incluyen los regímenes infusionales EPOCH y EPOCH-R (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina con o sin rituximab).

En relación con el tratamiento, actualmente se acepta que el LB requiere de regímenes de quimioterapia más intensivos que los utilizados para el LDGCB (CHOP o CHOP-like). En este sentido, el régimen de Magrath, CODOX-M e IVAC, ha demostrado su eficacia en la población HIV positiva. Este esquema consiste en ciclos alternados de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y altas dosis de metotrexate con ifosfamida, etopósido y altas dosis de citarabina. Como otros regímenes terapéuticos usados en el LB, el esquema de Magrath incluye la profilaxis de la recaída a nivel del SNC con metotrexate (día 2) y citarabina (día 7) por vía intratecal, en forma alternada y en cada ciclo. Cuando se compararon distintos esquemas terapéuticos en pacientes HIV positivos, CODOX-M/IVAC mostró una eficacia similar en comparación con regímenes menos intensivos como CHOP y M-BACOD. La tasa de respuesta completa y de supervivencia libre de enfermedad para los pacientes tratados con CODOX-M/IVAC fue de 63% y 60% respectivamente, en comparación con 67% y 60% para los otros esquemas.

Con respecto a la profilaxis de la recaída a nivel del sistema nervioso central (quimioterapia intratecal) esta sólo se recomienda en aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad neurológica, es decir, pacientes con LB, con linfomas de cabeza y cuello, en aquellos en los que se haya detectado el VEB en el material de la biopsia del tumor primario o en los que se haya identificado el VEB en el líquido cefalorraquídeo y en los que están en estadio IV de la enfermedad neoplásica. El tratamiento de los LPSNC se basa en el uso de la TARAA, corticoides y metrotexato con o sin radioterapia cráneo-espinal. Sin embargo el pronóstico de estos pacientes es

pobre, con una mediana de supervivencia de uno a tres meses sin tratamiento que se prolonga a 6 a 18 meses con tratamiento.

La profilaxis de las infecciones oportunistas deberá mantenerse o reinstalarse en todos los pacientes que reciben quimioterapia aún en aquellos con recuentos de linfocitos T CD4 + por encima de 200 células/ μ L.

Se observan respuestas completas en hasta el 50% de los pacientes, dependiendo del subtipo histológico; la tasa de respuesta completa y el tiempo de supervivencia es mayor en los pacientes con LDGCB.

Pregunta de investigación

- 1.- Cual es la prevalencia de VEB y HHV-8 en biopsias diagnósticas de pacientes con VIH y LNH?
- 2.- Que factores se asocian a mortalidad en pacientes con VIH y LNH?

Planteamiento del Problema

El LNH y el linfoma de Hodgkin (LH) están asociados a la infección por VIH desde los inicios de la epidemia, siendo el primero considerado una enfermedad definitiva de SIDA. El pronostico de esta enfermedad ha cambiado radicalmente desde la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa. Si bien los factores pronósticos ya descritos en paciente sin VIH aplican a este grupo de pacientes, la fisiopatogenia supone un componente infeccioso que aumenta la incidencia en pacientes con VIH, Uno de estos componentes son las coinfecciones de gamma herpes virus. La asociación en su fisiopatogenia supone una estrategia terapéutica mas para este tipo de neoplasias. Ya que pese a todos los avances en supresión virológica, la mortalidad del LNH en pacientes con VIH es superior a los paciente no infectados.

Justificación

Existe una marcada asociación entre linfoma no Hodgkin e infección por VIH en sus estadios clínicos avanzados, el LNH es la primera causa de mortalidad por cáncer en pacientes con SIDA. Los pacientes con VIH tienen un aumento en la incidencia de LNH, con más afección sistémica y un curso clínico más agresivo. Dentro de los factores pronósticos asociados a mortalidad son el grado de inmunosupresión, estadio clínico del LNH al diagnóstico y la co infección con VEB. La infección con VEB se ha asociado a la patogénesis de la enfermedad, aunque la mono infección y/o co infección con HHV8 en estos pacientes con factor fisiopatogénico o pronóstico no ha sido bien descrita.

Buscar la asociación de estas coinfecciones en el pronóstico de los pacientes con LNH y VIH podría tener implicaciones terapéuticas.

La prevalencia de HHV8 por IHQ en biopsias diagnósticas de LNH en pacientes con SIDA no ha sido descrita en México.

Objetivos

Primario

- Determinar la prevalencia de VEB y HHV8 en muestras histopatológicas diagnósticas de linfoma no Hodgkin en pacientes con infección por VIH en el periodo comprendido entre enero 2005 y diciembre 2014 en el Instituto Nacional de Cancerología, México

Secundarios

- Determinar epidemiología del Linfoma no Hodgkin en pacientes con infección por VIH
- Determinar los factores pronósticos del linfoma no Hodgkin en pacientes con infección por VIH

Hipótesis

- La prevalencia de HHV8 en biopsias diagnosticas de LNH en pacientes con SIDA es similar a la prevalencia de VEB
- Los factores pronósticos en los pacientes con LNH e infección por VIH en el Instituto nacional de cancerología, México. Son similares a lo reportado en la literatura
- La infección por VEB y HHV8 en muestras histopatológicas diagnosticas se asocia a peor pronóstico.

MATERIAL Y METODOS

Diseño

- Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y analítico.

Universo del Estudio

Lugar: Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

Tiempo del estudio

enero 2005 a diciembre 2014

Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Registro hospitalario del instituto
- Diagnóstico de Infección por VIH
- Diagnostico histopatológico de Linfoma No Hodgkin

Criterios de Exclusión

- Ausencia de expediente electrónico
- Menos de dos consultas de seguimiento
- Ausencia de muestra de tejido en archivo de patología

Se tomarán características demográficas y variables clínicas en relación a su síndrome linfoproliferativo como forma de presentación e histología, sitio principal de presentación clínica, presencia de masa voluminosa, estadio clínico según clasificación de Ann Arbor y la presencia de síntomas constitucionales. En relación al tratamiento de su enfermedad neoplásica se registró: tipo de quimioterapia inicial y de rescate, asociación con radioterapia y número de ciclos y respuesta al tratamiento post finalización de la quimioterapia según criterios revisados de respuesta para linfoma. Para evaluar el pronóstico se aplicó el índice internacional pronóstico (IPI). En relación con su infección por VIH se estableció la fecha de diagnóstico y neoplásica, recuento de linfocitos CD4 al diagnóstico de la neoplasia y si estaban recibiendo TARV. Finalmente se estableció la sobrevida global de los pacientes, determinada desde el momento del diagnóstico de la neoplasia.

Se realizarán estudios de hibridación in situ e inmunohistoquímica para VEB y HHV8 respectivamente en biopsias diagnosticas del archivo histopatológico del Instituto nacional de Cancerología, México.

Definiciones

Para establecer el estadio de los pacientes se utilizará la clasificación de Ann Arbor. Se definirá masa voluminosa como una masa ≥ 7 cm de diámetro mayor y los síntomas constitucionales catalogados con la letra B en caso de fiebre mayor de 38 grados Celsius, baja de peso mayor de 10% del peso corporal en los seis meses previos al diagnóstico y sudoración nocturna y A en caso de ausencia de todos los síntomas. Se utilizará con fines pronósticos IPI para los LNH asignándole un punto en caso de deshidrogenasa láctica (LDH) elevada, etapificación avanzada (estadios III y IV) y escala de estado funcional ≥ 2 . Se utilizará la siguiente escala de estado funcional: 0 para completamente activo, 1 restringido de actividades extenuantes, 2 ambulatorio, pero restringido con más de 50% del tiempo en pie, 3 actividad muy restringida y en cama más de 50% del tiempo, 4 completamente incapacitado, en cama o silla permanente. Se utilizará IPI por su fácil aplicación y su creciente uso en la literatura médica relacionada. No se utilizó RIPI (índice internacional pronóstico revisado) debido a que en el tratamiento no se utiliza rituximab de forma rutinaria.

Criterios de Respuesta:

Remisión completa: normalización de todos los signos clínicos, radiológicos y bioquímicos durante al menos tres meses. Cuando hay compromiso visceral, las nuevas biopsias deben ser negativas. Los ganglios comprometidos deben regresar al tamaño normal o deben ser $< 1,5$ cm en su diámetro transversal mayor, para ganglios de más de 1,5 cm antes del tratamiento. Ganglios comprometidos entre 1,1 y 1,5 cm de diámetro deben reducirse a menos de 1 cm. Remisión parcial: reducción $> 50\%$ del tamaño de los tumores accesibles a la palpación y/o radiología, con mejoría clínica y de parámetros de laboratorio. Enfermedad estable: falla para alcanzar remisión completa o remisión parcial. Recaída o enfermedad progresiva: Cualquier lesión nueva o que aumenta $> 50\%$ en sitios previamente comprometidos.

Tamaño de la Muestra:

- A conveniencia

Análisis estadístico

Se realizo estadística descriptiva con medidas de resumen (Razones, proporciones y tasas. Promedios, DS, moda, media y mediana)

Para el análisis de asociación entre variables categóricas se utilizo X² o prueba exacta de Fisher

Para el análisis de asociación entre variables no categóricas se utilizo Prueba T y U de Mann-Whitney

Se realizo curvas de sobrevida por método de Kaplan- Meier

Para el análisis estadístico se utilizo SPSS V 21.0

Variables

Tabla 1 Clasificación y Definición de variables

Variable	Definición	Naturaleza	Escala
Genero	Sexo fenotípico al nacimiento	Cualitativa	Nominal
Edad	Años desde el Nacimiento a la fecha de estudio	Cuantitativa continua	Ordinal
IMC	Peso(Kg)/Talla ²	Cuantitativa continua	Ordinal
Escolaridad	Nivel máximo de estudios	Cuantitativa discontinua	Ordinal
Tiempo de VIH	Tiempo desde el diagnostico hasta la fecha	Cuantitativa continua	Ordinal
Carga viral al Dx	Mayor o menor a 100 000 copias/	Cualitativa	Nominal
CD4s al Dx	No de Linf T CD4s al diagnostico	Cuantitativa discontinua	Ordinal
Esquema ARV	Tipo de Tratamiento ARV	Cualitativa	Nominal
Tipo de LNH	Clasificación histopatológica de LNH	Cualitativa	Nominal
Tiempo de LNH	Meses desde el Dx de LNH a la fecha	Cuantitativa continua	Ordinal
Estadio clínico	Clasificación Ann Harbor al diagnostico	Cuantitativa continua	Nominal
VEB	Biopsia con resultado positivo para VEB	Cualitativa	Nominal
HHV-8	Biopsia con resultado positivo para HHV8	Cualitativa	Nominal

Cronograma

Tabla 2 Cronograma

	Noviembre 2015	Diciembre 2015	Enero 2016	Febrero 2016	Marzo 2016	Abril 2016	Mayo 2016	Junio 2016	Julio 2016	Agosto 2016
Protocolo	X	X	X	X	X	X	X			
Recolección de datos					X	X	X			
Hibridación in situ e IHQ					X	X	X			
Análisis de datos							X	X	X	
Resultados								X	X	
Trabajo final									X	X

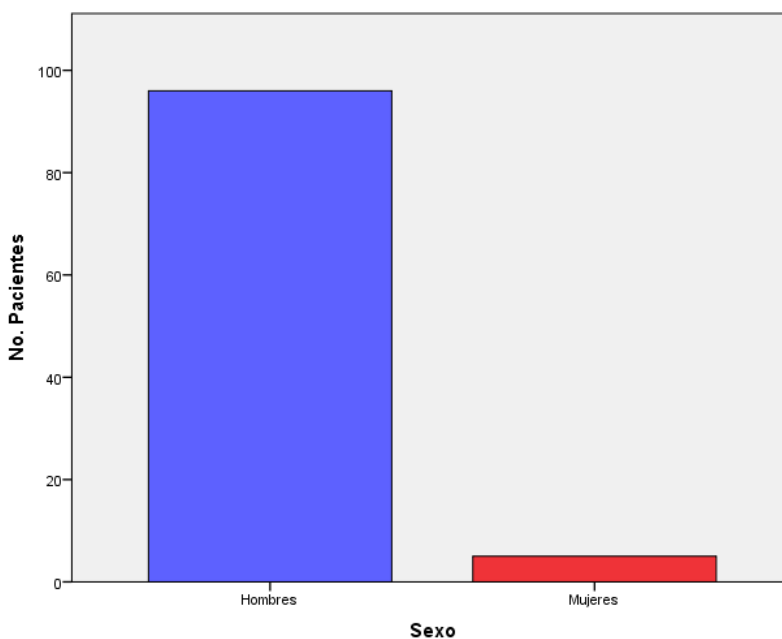
Consideraciones éticas

- 1) El estudio es observacional y no implica intervenciones.
- 2) No habrá manipulación o contacto directo con pacientes.
- 3) Se respetará en todo caso la confidencialidad
- 4) Se considera que el estudio es clasificado “sin riesgo” por ser de tipo retrospectivo analítico y descriptivo

La realización de este trabajo está acorde con las normas rectoras de la investigación clínica vigente a nivel nacional e internacional, emanadas de la declaración de Helsinki de 1964 adaptada a su última enmienda en 2004 las cuales establecen las normativas científica, técnica y administrativas para la investigación en salud.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre 2005 a 2014 en el Instituto Nacional de Cancerología se encontraron 101 paciente con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin e infección por VIH. El 96 (95%) pacientes de sexo masculino, 5(5%) paciente de sexo femenino. (Figura 1)



El Índice de masa corporal al momento del diagnóstico fue Media de 22.1 (16-33). El 50.5% (51) de los pacientes fumaban. El 23.8% (24) presentaron algún tipo de toxicomanía.

Dentro de los pacientes, solo el 5.9% (6) presentaron algún tiempo de enfermedad crónica como comorbilidad, siendo la diabetes mellitus la más frecuente en el 4% de los pacientes (4)

Todos los pacientes presentaron diagnóstico de infección por VIH, como mecanismo probable de transmisión el 63.2 % (64) fueron hombres que tienen sexo con hombres, el 24.8% (25) refieren prácticas sexuales heterosexuales y el resto 11.9% (12) se desconoce el mecanismo de transmisión.

La edad al diagnóstico de la infección por VIH se presentó con una media de 36.8 (16-70 años). El estado de inmunológico al diagnóstico del VIH representado por cuenta de CD4s se presentó con una media de 126.3 (1-679), La carga viral de VIH al diagnóstico fue una media de 567,669 copias/ml (3,195-9,000,000). El 76.2% (77) se diagnosticaron en estadio clínico avanzado C3 por CDC. Durante su seguimiento el 94.1% (95) iniciaron tratamiento anti retroviral, el tiempo de inicio posterior al diagnóstico fue una media de 20.8 meses (1-260). El 72.3% (73) estaban en su primer esquema de tratamiento. Dentro del tipo de tratamiento anti retroviral, el 76.2% (77) estaban con inhibidores de transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos como tercer componente; el 15.8% (16) con inhibidores de proteasa; el 2% con inhibidores de integrasa. De los pacientes en tratamiento anti retroviral el 76.2% (77) tenían buen apego.

El 27.7% (28) presentaron algún tipo de coinfección, la más frecuente fue Virus de hepatitis B en el 15.9% (16) de los pacientes; Tuberculosis en el 6%(6) e infección por CMV en el 6% (6)

El 11%(11) presentaron una segunda neoplasia. Sarcoma de Kaposi en su forma cutánea o visceral en el 6.9% (7) de los pacientes. Cáncer cervico-uterino en el 2% (2 pacientes).

Durante su seguimiento virológico el 57.4% (58) de los pacientes lograron supresión virológica con carga viral indetectable o menor al límite de detección. Sus últimos controles de conteo de CD4s presentaron una media de 310 (6-986).

Todos los pacientes presentaron diagnóstico de Linfoma No Hodgkin, la edad al diagnóstico fue con una media de 38.9 años (21-71). El 28.7% (29) de los pacientes se les hizo el diagnóstico de VIH durante el abordaje del Linfoma. 6.9% (7 pacientes) se les hizo el diagnóstico de infección por VIH posterior al diagnóstico de Linfoma con una media de 2.2 meses (1-4). El resto de los pacientes 64.4% (65) se hizo el diagnóstico de VIH previo al de Linfoma en un rango de 1 a 294 meses.

Al momento del diagnóstico de Linfoma no Hodgkin el 73.3% (74) se presentaron en estadio clínico IV, 8.9% (9) en estadio III, 10.9% (11) en estadio II, y 5.9% (6) en estadio I. El 40.6% (41) tenían un Índice pronóstico internacional Intermedio Alto. En sus escalas funcionales, el 9.9% (10) tenían un Karnofsky de 50 o menos y el 11.9% (12) tenían un ECOG 3 o 4.

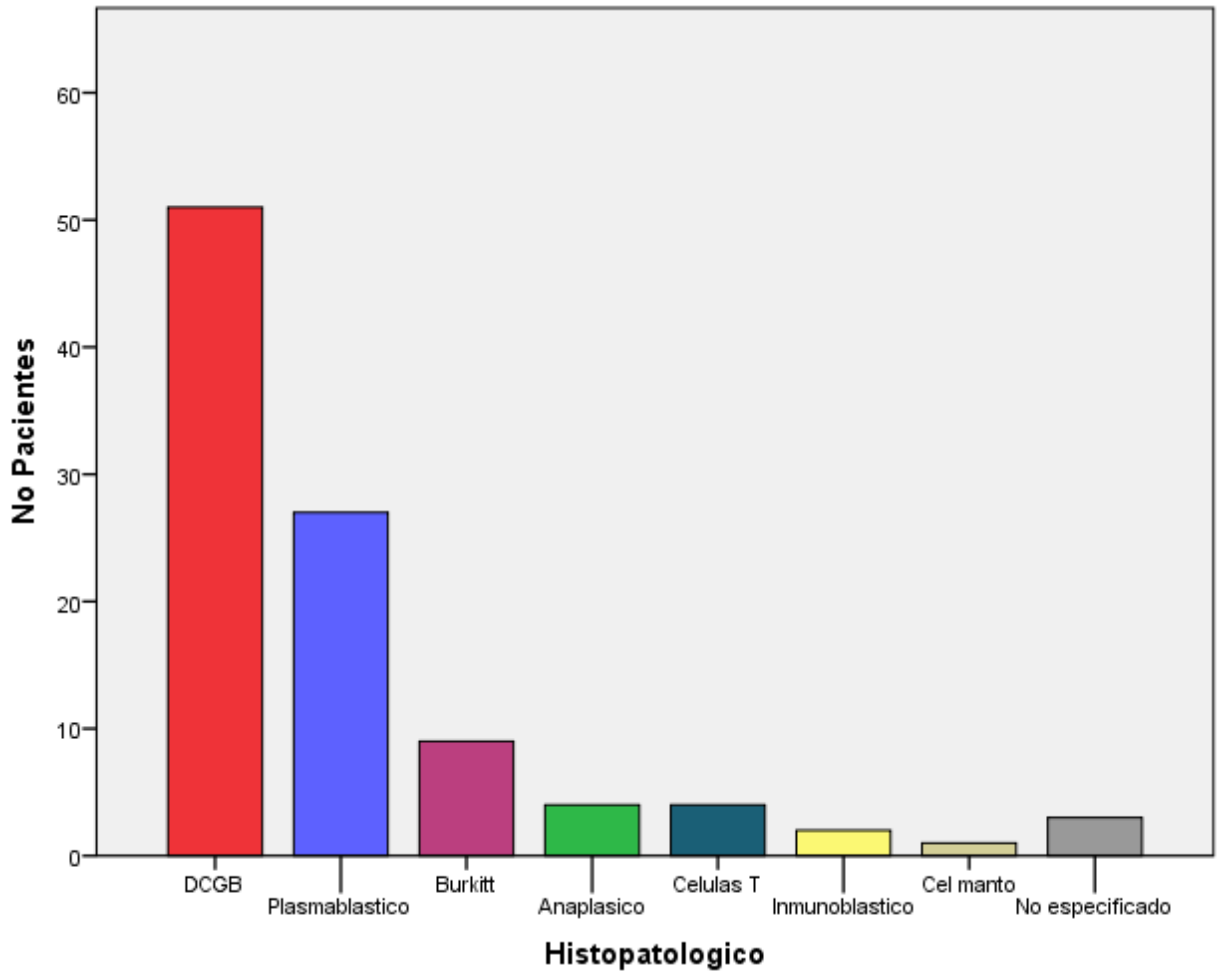
De los 101 paciente con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin, el 87.1% presentaron localización Extranodal.

El 77.2% (78) presentaron síntomas B

De sus laboratorios al diagnóstico de linfoma, la media de LDH fue de 471 Ui/L (116-3026). Albumina con media de 3.0 (1.3-4.5). B2 microglobulina con media de 3.1 (2-17.3). Hemoglobina con media de 10.0 gr/dl (6-17).

De los pacientes con Linfoma el 6.9% (7) presentaron infiltración a medula ósea.

Del resultado histopatológico, la estirpe de Linfoma no Hodgkin más frecuente fue el Linfoma difuso de células B grandes en el 50.5% (51). Seguido del Linfoma plasmablastico en el 26.7% (27) y Linfoma de Burkitt en el 8.9% (9). (Figura 2)



De los 101 pacientes con Linfoma no Hodgkin, el 6.9% (7) fueron primarios de sistema nervioso central.

De total de pacientes, el 80.2% (81 pacientes) recibieron algún tipo de tratamiento quimioterapéutico, el resto no recibió tratamiento por diferentes motivos, sepsis, defunción o pérdida de seguimiento. El 28.7% (29) recibieron radioterapia.

Del tipo de tratamiento quimioterapéutico el 70.3% (71) recibieron solo una primera línea de tratamiento. El tiempo desde el diagnóstico de Linfoma al inicio de

quimioterapia fue con una media de 5 semanas, con un rango de 0 a 25 meses. El tipo de quimioterapia recibida dependió principalmente de la estirpe histológica del Linfoma No Hodgkin y estado clínico/funcional del paciente. Los mas frecuentes fueron CHOP en el 44.7% de los pacientes, 34.8% EPOCH y 19.7% recibieron Rituximab de forma concomitante. La media de ciclos de quimioterapia recibidos fue de 6, con un rango de 1-8 por línea de tratamiento.

De los desenlaces estudiados, el 46.5% (47) lograron Respuesta clínica completa, Recurrencia y/o progresión en el 6.9%(7), Defuncion en el 25.7% (26). Con una pérdida del seguimiento en el 19.8% (20 pacientes)

DISCUSION

Nuestro estudio muestra la alta prevalencia de Linfoma No Hodgkin en pacientes con VIH, esta prevalencia no pudo ser calculada ya que nuestro hospital es un centro de referencia oncológico, donde no se atienden pacientes sin VIH y algún tipo de neoplasia. De los resultados descriptivos, la mayoría de ellos concuerda con lo reportado previamente. Predominantemente hombres, en edad media de la vida. Llama la atención la alta prevalencia de tabaquismo, que es superior a otras series. Al igual a lo reportado, la mediana de CD4s al momento del diagnóstico es inferior a los 200, lo que conlleva mayores riesgos relacionados con morbilidad. Dentro de la estirpe histológica es muy similar a lo reportado, la más común es el linfoma difuso de cel B grandes, seguido del Linfoma plasmablastico. La mortalidad global fue del 25.7%, similar a lo reportado en otras series y la prevalencia de VEB y HHV8 no guardaron relación con la estirpe histológica ni la mortalidad.

Las debilidades del trabajo son: Ser unicentrico, retrospectivo, no se pudo estratificar a los pacientes por la muestra pequeña, por lo que la mortalidad observada es la global, no pudimos calcular mortalidad atribuible. La inmunohistoquímica y las pruebas de hibridación in situ no se complementaron con cargas virales en sangre.

CONCLUSIONES

Pese a la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa, la mortalidad de pacientes con Linfoma no Hodgkin y VIH continúa siendo alta, superior a los pacientes no co-infectados, lo que sugiere mecanismos fisiopatogenicos diferentes. No encontramos mayor prevalencia de VEB y HHV8 en muestras diagnósticas, lo que nos lleva a seguir buscando asociación con otras infecciones con el objetivo de proporcionar nuevos blancos terapéuticos para este grupo de pacientes

REFERENCIAS

1. Levine AM. AIDS-related malignancies. *Curr Opin Oncol* 1994; 6:489.
2. Conant MA. Management of human immunodeficiency virus-associated malignancies. *Recent Results Cancer Res* 1995; 139:423.
3. Gérard L, Galicier L, Boulanger E, et al. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17:81.
4. Burgi A, Brodine S, Wegner S, et al. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer* 2005; 104:1505.
5. Shiels MS, Pfeiffer RM, Hall HI, et al. Proportions of Kaposi sarcoma, selected non-Hodgkin lymphomas, and cervical cancer in the United States occurring in persons with AIDS, 1980-2007. *JAMA* 2011; 305:1450.
6. Biggar RJ, Rabkin CS. The epidemiology of AIDS--related neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10:997.
7. Bower M, Fisher M, Hill T, et al. CD4 counts and the risk of systemic non-Hodgkin's lymphoma in individuals with HIV in the UK. *Haematologica* 2009; 94:875.
8. Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, et al. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2008; 22:301.
9. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 2006; 20:1645.
10. Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001; 98:2339.
11. Simonelli C, Spina M, Cinelli R, et al. Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients: a single-institution study. *J Clin Oncol* 2003; 21:3948.
12. Mantina H, Wiggill TM, Carmona S, et al. Characterization of Lymphomas in a high prevalence HIV setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53:656.
13. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL (Eds), IARC Press, Lyon 2008.
14. Guech-Ongey M, Simard EP, Anderson WF, et al. AIDS-related Burkitt lymphoma in the United States: what do age and CD4 lymphocyte patterns tell us about etiology and/or biology? *Blood* 2010; 116:5600.
15. Ferry JA. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Oncologist* 2006; 11:375.
16. Arzoo KK, Bu X, Espina BM, et al. T-cell lymphoma in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:1020.
17. Dal Maso L, Franceschi S. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. *Lancet Oncol* 2003; 4:110.
18. Biggar RJ, Engels EA, Frisch M, et al. Risk of T-cell lymphomas in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26:371.
19. Carbone A. AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas: from pathology and molecular pathogenesis to treatment. *Hum Pathol* 2002; 33:392.

20. MacMahon EM, Glass JD, Hayward SD, et al. Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet* 1991; 338:969.
21. Diamond C, Taylor TH, Aboumradi T, Anton-Culver H. Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy: incidence, presentation, treatment, and survival. *Cancer* 2006; 106:128.
22. Deeken JF, Tjen-A-Looi A, Rudek MA, et al. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2012; 55:1228.
23. Clifford GM, Rickenbach M, Lise M, et al. Hodgkin lymphoma in the Swiss HIV Cohort Study. *Blood* 2009; 113:5737.
24. Hentrich M, Berger M, Wyen C, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2012; 30:4117.
25. Montoto S, Shaw K, Okosun J, et al. HIV Status Does Not Influence Outcome in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma Treated With Chemotherapy Using Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *J Clin Oncol* 2012.
26. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, et al. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001; 285:1736.
27. Powles T, Robinson D, Stebbing J, et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol* 2009; 27:884.
28. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:425.
29. Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol* 2003; 21:3447.
30. Seaberg EC, Wiley D, Martínez-Maza O, et al. Cancer incidence in the multicenter AIDS Cohort Study before and during the HAART era: 1984 to 2007. *Cancer* 2010; 116:5507.
31. Lanoy E, Rosenberg PS, Fily F, et al. HIV-associated Hodgkin lymphoma during the first months on combination antiretroviral therapy. *Blood* 2011; 118:44.
32. Gotti D, Danesi M, Calabresi A, et al. Clinical characteristics, incidence, and risk factors of HIV-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS* 2013; 27:259.
33. Engels EA, Pfeiffer RM, Landgren O, Moore RD. Immunologic and virologic predictors of AIDS-related non-hodgkin lymphoma in the highly active antiretroviral therapy era. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 54:78.
34. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008; 148:728.
35. Guiguet M, Boué F, Cadranet J, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009; 10:1152.
36. Carbone A. Emerging pathways in the development of AIDS-related lymphomas. *Lancet Oncol* 2003; 4:22.

37. Zoufaly A, Stellbrink HJ, Heiden MA, et al. Cumulative HIV viremia during highly active antiretroviral therapy is a strong predictor of AIDS-related lymphoma. *J Infect Dis* 2009; 200:79.
38. Gérard L, Galicier L, Maillard A, et al. Systemic non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients with effective suppression of HIV replication: persistent occurrence but improved survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:478.
39. Gopal S, Patel MR, Yanik EL, et al. Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:1221.
40. Killebrew D, Shiramizu B. Pathogenesis of HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Curr HIV Res* 2004; 2:215.
41. Achenbach CJ, Buchanan AL, Cole SR, et al. HIV viremia and incidence of non-Hodgkin lymphoma in patients successfully treated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1599.
42. Petoumenos K, van Leuwen MT, Vajdic CM, et al. Cancer, immunodeficiency and antiretroviral treatment: results from the Australian HIV Observational Database (AHOD). *HIV Med* 2013; 14:77.
43. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:753.
44. Franceschi S, Lise M, Clifford GM, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer* 2010; 103:416.
45. Polesel J, Franceschi S, Suligoi B, et al. Cancer incidence in people with AIDS in Italy. *Int J Cancer* 2010; 127:1437.
46. Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, et al. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001; 98:3406.
47. Palmieri C, Treibel T, Large O, Bower M. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in the first decade of highly active antiretroviral therapy. *QJM* 2006; 99:811.
48. Stebbing J, Gazzard B, Mandalia S, et al. Antiretroviral treatment regimens and immune parameters in the prevention of systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:2177.
49. Wang SS, Slager SL, Brennan P, et al. Family history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): a pooled analysis of 10 211 cases and 11 905 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood* 2007; 109:3479.
50. Gormley RP, Madan R, Dulau AE, et al. Germinal center and activated b-cell profiles separate Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma in AIDS and non-AIDS cases. *Am J Clin Pathol* 2005; 124:790.
51. Shearer GM. HIV-induced immunopathogenesis. *Immunity* 1998; 9:587.
52. Biancotto A, Grivel JC, Iglehart SJ, et al. Abnormal activation and cytokine spectra in lymph nodes of people chronically infected with HIV-1. *Blood* 2007; 109:4272.
53. Ballerini P, Gaidano G, Gong JZ, et al. Multiple genetic lesions in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1993; 81:166.
54. De Falco G, Bellan C, Lazzi S, et al. Interaction between HIV-1 Tat and pRb2/p130: a possible mechanism in the pathogenesis of AIDS-related neoplasms. *Oncogene* 2003; 22:6214.

55. Aoki Y, Tosato G. Targeted inhibition of angiogenic factors in AIDS-related disorders. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2003; 3:115.
56. Arvey A, Ojesina AI, Pedamallu CS, et al. The tumor virus landscape of AIDS-related lymphomas. *Blood* 2015; 125:e14.
57. Birx DL, Redfield RR, Tosato G. Defective regulation of Epstein-Barr virus infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS-related disorders. *N Engl J Med* 1986; 314:874.
58. Piriou E, van Dort K, Nanlohy NM, et al. Loss of EBNA1-specific memory CD4+ and CD8+ T cells in HIV-infected patients progressing to AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2005; 106:3166.
59. Piriou ER, van Dort K, Nanlohy NM, et al. Altered EBV viral load setpoint after HIV seroconversion is in accordance with lack of predictive value of EBV load for the occurrence of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *J Immunol* 2004; 172:6931.
60. Van Baarle D, Wolthers KC, Hovenkamp E, et al. Absolute level of Epstein-Barr virus DNA in human immunodeficiency virus type 1 infection is not predictive of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *J Infect Dis* 2002; 186:405.
61. van Baarle D, Hovenkamp E, Callan MF, et al. Dysfunctional Epstein-Barr virus (EBV)-specific CD8(+) T lymphocytes and increased EBV load in HIV-1 infected individuals progressing to AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2001; 98:146.

Anexos

Tabla 3 Hoja de Recolección de Datos

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
PROTOCOLO: VIH Y LINFOMA, EPIDEMIOLOGIA, FACTORES PRONOSTICOS Y PREVALENCIA VEB Y HHVS

Ficha de Identificación

Iniciales: _____ Expediente: 000 _____ # Control: _____
 Fecha de Nacimiento: ___/___/___ Sexo: Masculino Femenino
 Fecha de Ingreso INCan: ___/___/___ IMC: _____
 Estado de Nacimiento: _____ Estado de Residencia: _____

Antecedentes

Tabaquismo: Negativo Positivo activo Positivo inactivo
 Toxicomanías: No Sí
 Comorbilidades: No Sí: Diabetes mellitus Hipertensión arterial Enfermedad renal crónica
 Neumopatía Hepatopatía Cáncer Tipo: _____
 Forma adquisición VIH: HSH Heterosexual Transfusión Drogas IV Se desconoce

VIH

Fecha de Diagnóstico: ___/___/___
 Nadir CD4s: _____ cel. Carga viral: _____ copias Estadio clínico CDC: _____
 Tratamiento antiretroviral: No Sí Fecha de inicio: ___/___/___ Primer esquema: Sí No
 Tipo de TARV: ITRNN IP/r II Otro: _____ Apego: +90% -90%
 Fecha de último control CV y CD4s: ___/___/___ CD4s: _____ cel. Carga viral: _____ copias
 Coinfección: No VHC VHB CMV MAC TB Sitio: _____
 Sarcoma de Kaposi Otro tipo de Tumor: No Sí Cual: _____
 Otro evento definitorio de SIDA No Sí Cual: _____

Linfoma No Hodgkin

Fecha de Diagnóstico: ___/___/___ Estadio Ann Arbor: I II III IV
 Síntomas B Sí No Índice pronóstico internacional: Bajo B IA Alto
 Localización: Nodal, sitio: _____ Extranodal, Sitio: _____
 Karnofsky: _____/100 ECOG: _____ LDH: _____ U/L Albumina sérica: _____ gr/dl B2microglobulina _____
 Hemoglobina: _____ gr/dl Involucro de Médula Ósea: Sí No
 Sitio de biopsia diagnóstica: _____ IC _____ Linfoma primario de SNC Sí No
 Resultado histopatológico: Folicular DCBG Plasmablastico Burkitt Células T
 Inmunoblástico Anaplásico Cel. manto No especificado
 Resultado de inmunohistoquímica: EBV (+) EBV (-) HHV8 (+) HHV8 (-)
 Tratamiento: Quimioterapia Radioterapia Ninguno Motivo: _____
 Línea de tratamiento: Primera Segunda Tercera Cuarta Quinta
 Fecha de inicio de QT: ___/___/___
 Esquema de tratamiento: HyperCVAD CHOP EPOCH Rituximab Etoposido
 ICE Gemcitabina Vinorelbina DHAP Otro _____
 Ajuste de dosis de QT: No Sí Motivo: _____
 Fecha de última QT: ___/___/___ Completo esquema Sí No # Ciclos _____
 Fecha de última consulta: ___/___/___ Quimioterapia activa Sí No
 Desenlace: Remisión clínica completa Progresión/Recada Muerte Fecha: ___/___/___
 Pérdida de seguimiento Respuesta parcial

Notas: _____
