

Linfoma no Hodgkin e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Experiencia de 10 años en un centro de referencia universitario

Sotomayor-Duque G, Colunga-Pedraza PR, Colunga-Pedraza JE, Lozano-Morales RE, Bugarín-Estrada E, Gómez-Almaguer D

Resumen

ANTECEDENTES: la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se asocia con incremento en el riesgo de linfoma no Hodgkin. Con la introducción de la terapia antirretroviral ha mejorado el pronóstico de los pacientes.

OBJETIVO: analizar el comportamiento clínico, evolución y pronóstico de los pacientes con diagnóstico de VIH y linfoma no Hodgkin en nuestro centro.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio retrospectivo en el que se analizaron todos los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin y VIH de 2007 a 2017, atendidos en el servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, en Monterrey, Nuevo León, México. Se describen las características clínicas y la supervivencia.

RESULTADOS: se incluyeron 31 pacientes. La mediana de edad fue de 41 años (límites: 25-64), todos del sexo masculino. La variedad histológica más común fue el linfoma plasmablastico ($n = 10$). El tratamiento antirretroviral se prescribió en 83.8% ($n = 26$). El esquema de primera línea más prescrito fue R-CHOP/CHOP ($n = 17$). La respuesta global fue de 43.7% ($n = 14$). La mediana de supervivencia fue de 8 meses (IC95% 2.89-13.1). La supervivencia global a dos años fue de 32%.

CONCLUSIONES: el diagnóstico de VIH y linfoma no Hodgkin representa un verdadero reto, se observan tasas de respuesta y supervivencia muy similares en países con recursos limitados. El tratamiento adecuado, el diagnóstico oportuno y el tratamiento antirretroviral temprano de estos pacientes resultan fundamentales.

PALABRAS CLAVE: linfoma no Hodgkin, SIDA, sistema nervioso central.

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Recibido: 19 de noviembre 2017

Aceptado: 24 de noviembre 2017

Correspondencia

Dra. Perla Rocío Colunga Pedraza
colunga.perla@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Sotomayor-Duque G, Colunga-Pedraza PR, Colunga-Pedraza JE, Lozano-Morales RE y col. Linfoma no Hodgkin e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Experiencia de 10 años en un centro de referencia universitario. Hematol Méx. 2017 oct;18(4):155-160.

Rev Hematol Mex. 2017 October;18(4):155-160.

Non-Hodgkin lymphoma and infection due to human immunodeficiency virus. Ten-year experience in a university referral center.

Sotomayor-Duque G, Colunga-Pedraza PR, Colunga-Pedraza JE, Lozano-Morales RE, Bugarín-Estrada E, Gómez-Almaguer D

Abstract

BACKGROUND: Human immunodeficiency virus (HIV) infection is associated with an increased risk of malignancies. With the introduction of antiretroviral therapy, prognosis has improved significantly.

OBJECTIVE: To analyze the clinical behavior, evolution and prognosis of patients diagnosed with HIV and non-Hodgkin lymphoma at our center.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective analysis was done with all patients diagnosed with non-Hodgkin lymphoma and HIV from 2007 to 2017. We describe clinical characteristics and prognosis.

RESULTS: A total of 31 patients were included. Median age was 41 years (25-64). All patients were male. The median follow-up was 6 months (1-54). The most common histological variety was plasmablastic lymphoma (n = 10). The most frequent first-line therapy was R-CHOP/CHOP (n = 17). The global response was 43.7% (n = 14). The median survival was 8 months (95% CI 2.89-13.1). The 2-year overall survival was 32%. The main cause of death was the progression of disease (50%, n = 8).

CONCLUSIONS: The diagnosis of HIV and non-Hodgkin lymphoma represents a real challenge; the proper management, timely diagnosis and early antiretroviral treatment of these patients are essential.

KEYWORDS: lymphoma, Non-Hodgkin; AIDS; central nervous system

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Correspondence

Dra. Perla Rocío Colunga Pedraza
colunga.perla@gmail.com

ANTECEDENTES

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se asocia con incremento en el riesgo de neoplasias malignas. La aparición de muchas de estas neoplasias, como el linfoma no Hodgkin de células B es favorecida, además, por infecciones concomitantes con otros virus,

como el de Epstein-Barr, virus herpes humano 8 o la existencia de otras neoplasias, como el sarcoma de Kaposi.^{1,2}

En la era previa a la aparición de antirretrovirales, el pronóstico de los pacientes con VIH y linfoma no Hodgkin era sombrío debido al estado clínico del paciente, estadios avanzados de la

infección por VIH y factores propios del linfoma.³ Con la introducción de la terapia antirretroviral y el tratamiento adecuado, la evolución y el pronóstico de los pacientes con VIH y linfoma no Hodgkin muestran resultados muy similares a los pacientes no inmunodeprimidos que son diagnosticados y tratados en países de primer mundo.⁴ En países en vías de desarrollo y centros como el nuestro, el diagnóstico tardío y el escaso acceso a la terapia antirretroviral se han asociado con resultados adversos a largo plazo.⁵

Se han descrito algunos factores considerados de mal pronóstico en pacientes con VIH y linfoma no Hodgkin. La edad mayor a 35 años al momento del diagnóstico, el consumo de drogas intravenosas, los estadios clínicos avanzados y la cuenta de células CD4 menor a 100/ μ L se han asociado con pronóstico desfavorable.⁴

El objetivo de este estudio fue analizar el comportamiento clínico, la evolución y el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de infección por el VIH y linfoma no Hodgkin en un centro hospitalario de referencia.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo de todos los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin e infección por VIH que fueron tratados en el servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León de 2007 a 2017.

Se incluyeron los pacientes mayores de 18 años de edad con evidencia histológica de linfoma no Hodgkin de cualquier variedad que tuvieran diagnóstico confirmado de infección por VIH.

Se revisó el expediente clínico y electrónico de los pacientes de donde se recolectaron datos demográficos, tratamiento antirretroviral, carga viral y cuenta de linfocitos CD4+. En relación

con el diagnóstico de linfoma no Hodgkin se registró la variedad histológica, el estadio clínico, la existencia de síntomas B, líneas de tratamiento prescrito y la respuesta obtenida con las mismas. Se registró, además, el número total de hospitalizaciones que requirió el paciente, el motivo de ingreso al hospital y el número de días que duraron los efectos adversos del tratamiento. En caso de defunción se registró la fecha de la misma y su causa.

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias con porcentajes, medias con desviación estándar y medianas con rangos, según la distribución de las variables. La supervivencia global se calculó mediante el método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Datos demográficos

Se incluyeron 31 pacientes. La mediana de edad fue de 41 años (límites: 25-64). Todos los pacientes eran del sexo masculino. La mediana de seguimiento fue de 6 meses (límites: 1-54). El tratamiento antirretroviral se prescribió en 83.8% (n = 26) y de éstos, 46% (n = 12) lo iniciaron de manera simultánea con el diagnóstico de linfoma no Hodgkin. La variedad histológica más común fue el linfoma plasmablastico que correspondió a 32% (n = 10), seguido del linfoma difuso de células grandes B que representó 29% (n = 9), linfoma no Hodgkin B no clasificado en 19% (n = 6), otros menos frecuentes fueron el linfoma de Burkitt y de células T. El resto de las características demográficas se describe en el **Cuadro 1**.

Líneas de quimioterapia y respuesta

El esquema de primera línea más prescrito fue R-CHOP/CHOP (n = 17). Otros esquemas administrados fueron el CVP en cuatro pacientes y

Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes incluidos (continúa en la siguiente columna)

Características	Resultado, núm. (%)
Edad, mediana (intervalo)	41 (25-64)
Género	
Masculino	31 (100)
Femenino	0
Tipo histológico	
Plasmablastico	10 (32.2)
Difuso de células grandes B	9 (29)
Linfoma B NOS	6 (19.3)
Linfoma primario SNC	3 (9.6)
Linfoma de Burkitt	1 (3.2)
Linfoma T	1 (3.2)
Linfoma/linfoblástica B	1 (3.2)
Etapas clínicas Ann Arbor	
I	13 (41)
II	6 (19.3)
III	3 (9.6)
IV	9 (29)
Enfermedad extraganglionar	14 (45)
R-IPi	
0-1	14 (45)
2	7 (22.5)
3	6 (19.3)
4-5	4 (12.9)
Esquemas de quimioterapia de primera línea	
R-CHOP/CHOP	17 (54.8)
R-CVP/CVP	4 (12.9)
HDMTX	3 (9.6)
HyperCVAD	2 (6.4)
CHOEP	2 (6.4)
Otros esquemas	2 (6.4)
Respuesta a la primera línea	
Respuesta completa	10 (32.2)
Respuesta parcial	4 (12.9)
Progresión	7 (22.5)
No valorable	8 (25.8)
Terapia antirretroviral	26 (83)

Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes incluidos (continuación)

Características	Resultado, núm. (%)
Comorbilidades	
Tuberculosis	7 (22.5)
Infección por citomegalovirus	3 (9.6)
Sarcoma de Kaposi	2 (6.4)
Cardiopatía isquémica	1 (3.2)
Hipertensión	1 (3.2)
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	1 (3.2)
Obesidad	1 (3.2)

dosis altas de metotrexato en otros tres pacientes. Siete (22.5%) pacientes requirieron al menos una segunda línea de tratamiento.

En cuanto a la respuesta obtenida al primer esquema se encontró respuesta global de 43.7% (n = 14) y respuesta completa en 32.2% (n = 10). Hubo progresión de la enfermedad después de la primera línea de tratamiento en siete pacientes. Ningún paciente que requirió una segunda o tercera línea de tratamiento alcanzó cualquier tipo de respuesta.

Estancia hospitalaria

Quince pacientes (48.3%) requirieron internamiento al diagnóstico. La mediana de estancia hospitalaria fue de 11.5 días (límites: 0-32). La indicación más común de ingreso hospitalario fue la sospecha de linfoma antes de que se estableciera el diagnóstico y sepsis. El primer ciclo de tratamiento se administró de manera ambulatoria en 22 pacientes (71%), mientras que los 9 restantes lo recibieron durante la admisión hospitalaria.

Mortalidad y supervivencia

La mediana de supervivencia fue de 8 meses (IC95% 2.89-13.1). La supervivencia global a dos años fue de 32% (**Figura 1**). La causa principal de

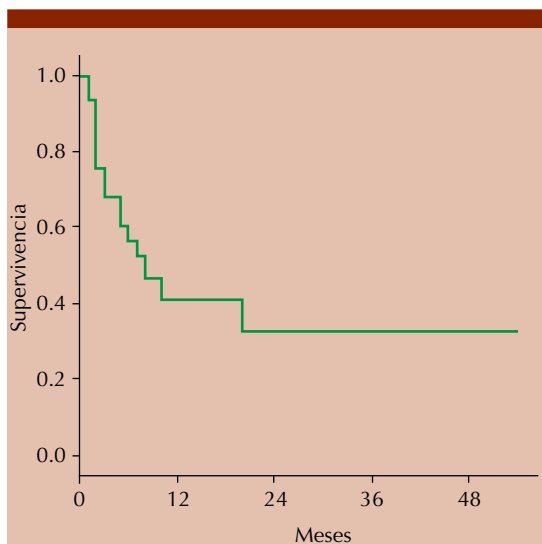


Figura 1. Supervivencia global de los pacientes con diagnóstico de VIH y linfoma no Hodgkin. La mediana de supervivencia fue de 8 meses (IC95% 2.8-13).

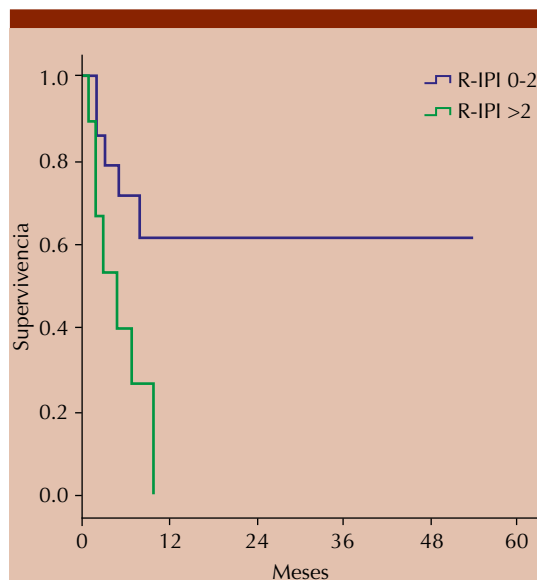


Figura 2. Supervivencia global en pacientes con R-IPI < 3 vs ≥ 3 ($p = 0.017$).

muerte fue la progresión de la enfermedad (50%, $n = 8$), seguida de complicaciones asociadas con el VIH y sepsis (37.5%, $n = 6$) y en dos pacientes se asoció con toxicidad por quimioterapia (6.4%, $n = 2$). Sólo el R-IPI (*Revised International Prognostic Index*) ≥ 3 se asoció con menor supervivencia, se encontró mediana de supervivencia global de 5 meses (IC95% 1.1-1.8), mientras que los pacientes con R-IPI < 3 no alcanzaron la mediana de supervivencia ($p = 0.017$, **Figura 2**). No se asoció diferencia significativa en la supervivencia según la variedad histológica ($p = 0.06$), el estadio clínico ($p = 0.1$) ni la administración de antirretrovirales ($p = 0.48$).

DISCUSIÓN

La administración concomitante de tratamiento antirretroviral con régimen de quimioterapia ha contribuido al mejor pronóstico de los pacientes con linfoma no Hodgkin y VIH en países en desarrollo.⁶

Los resultados obtenidos en este trabajo muestran una supervivencia global a dos años de 32%, lo que es menor comparado con los países industrializados, donde se reporta supervivencia de 50 hasta 75% en la etapa de la introducción de la terapia antirretroviral, con resultados muy similares en pacientes sin infección por el virus de VIH.⁶ Sin embargo, cuando se compara con países en vías de desarrollo los resultados son de 30 a 40%.⁷⁻⁹

Es posible que nuestros resultados sean inferiores debido a que casi 50% de los pacientes son diagnosticados con linfoma no Hodgkin y VIH y no recibían previamente tratamiento antirretroviral, por la existencia de comorbilidades durante el diagnóstico y por el retraso en el inicio de la terapia antirretroviral.

Algunos factores asociados con peor pronóstico encontrados en estudios previos son el R-IPI y la cuenta de linfocitos CD4+.¹⁰ En este estudio, el

R-IPI ≥ 3 se asoció con mayor mortalidad, lo que coincide con lo comunicado en otros estudios.³ Otros factores, como el estadio clínico y la administración de antirretrovirales, no se asociaron con diferencias estadísticamente significativas.

Respecto de los datos publicados en otros centros hospitalarios de México, Cornejo-Juárez y su grupo reportaron en 2008 la experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología de México, en donde se observó mediana de supervivencia de 11 meses con tasas de respuesta completa de 40%, bastante similar a lo reportado en nuestro estudio.¹¹

Una limitante de este estudio es su naturaleza retrospectiva, la falta de cuenta de linfocitos CD4+ en todos los pacientes y el seguimiento de la infección por VIH en otras clínicas.

Éste es el primer estudio realizado en un centro del noreste del país donde se analiza la experiencia con pacientes que padecen de manera concomitante linfoma no Hodgkin e infección por el VIH, en el que se observaron tasas de respuesta y supervivencia muy similares a las de países con recursos limitados como el nuestro, pero con pronóstico adverso cuando se compara con países industrializados.

El tratamiento de pacientes con diagnóstico de infección por el VIH y linfoma no Hodgkin representa un verdadero reto en nuestro país, en especial en centros con acceso limitado a servicios de salud. El manejo adecuado, el diagnóstico oportuno y el tratamiento antirretroviral temprano de estos pacientes resultan fundamentales.

REFERENCIAS

1. Krishnan A, Zaia JA. HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: viral origins and therapeutic options. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;1:584-9.
2. Collaboration of Observational, HIVRESG, et al. Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. *Antivir Ther* 2009;14(8):1065-74.
3. Barta SK, et al. Changes in the influence of lymphoma- and HIV-specific factors on outcomes in AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2015;26(5):958-66.
4. Straus DJ, et al. Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: analysis of AIDS Clinical Trials Group protocol 142--low-dose *versus* standard-dose m-BACOD plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases. J Clin Oncol* 1998;16(11):3601-6.
5. Riedel DJ, et al. HIV-associated lymphoma sub-type distribution, immunophenotypes and survival in an urban clinic population. *Leuk Lymphoma* 2015;1-7.
6. Besson C, et al. Outcomes for HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma in the modern combined antiretroviral therapy era. *AIDS* 2017;31(18):2493-2501.
7. De Witt P, et al., Treatment outcomes in AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma in the setting roll out of combination antiretroviral therapy in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;64(1):66-73.
8. Sissolak G, et al. Burkitt's lymphoma and B-cell lymphoma unclassifiable with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt's lymphoma in patients with HIV: Outcomes in a South African public hospital. *J Glob Oncol* 2017;3(3):218-226.
9. Silas OA, et al. Outcome of HIV-associated lymphoma in a resource-limited setting of Jos, Nigeria. *Infect Agent Cancer* 2017;12:34.
10. Koizumi Y, et al. Clinical and pathological aspects of human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: analysis of 24 cases. *Int J Hematol* 2016;104(6):669-681.
11. Cornejo-Juarez P, et al. AIDS and non-Hodgkin's lymphoma. Experience at an oncological center in Mexico. *Rev Invest Clin* 2008;60(5):375-81.