

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a knight on horseback, holding a lance and a shield, standing between two volcanoes. Above the knight is a crown and a shield. The seal is surrounded by Latin text: "Omnis Conspicua Carolina Academia Coactemalensis Inter Ceteras Oportet Plus Ultra".

**LINFOMA NO HODGKIN ASOCIADO A SINDROME
DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA Y SU RELACION CON
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (TARGA)**

SILVIA MARIA RIVERA TAMBITO

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
La Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias en Medicina Interna**

Enero 2013



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Silvia María Rivera Tambito

Carné Universitario No.: 100016389

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ciencias en Medicina Interna, el trabajo de tesis **"Linfoma No Hodgkin asociado a síndrome de inmunodeficiencia adquirida y su relación con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA)"**

Que fue asesorado: Dr. Rudy Manuel López López

Y revisado por: Dr. Jorge Luis Ranero Meneses MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2013.

Guatemala, 22 de noviembre de 2012



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala 10 de Agosto 2012 .

Doctor(a)
Jorge Alexander Walter García
Docente Responsable
Maestría en Medicina Interna
Hospital General Enfermedades IGSS

Por este medio le envío el Informe Final de Tesis “Linfoma no Hodgkin asociado a Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida y su relación con terapia antirretroviral de gran actividad TARGA” perteneciente al (la) Dr.(a) **SILVIA MARÍA RIVERA TAMBITO**, el cual ha sido revisado y APROBADO.

Sin otro particular, de usted deferentemente

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dr. Rudy Manuel
López López
Infectólogo
Col. 8,179

DR.(A) RUDY MANUEL LÓPEZ LÓPEZ .
Medicina Interna - Infectología
Asesor del Trabajo de Tesis
Maestría en Medicina Interna
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Guatemala 10 de Agosto 2012 .

Doctor(a)
Jorge Alexander Walter García
Docente Responsable
Maestría en Medicina Interna
Hospital General Enfermedades IGSS

Por este medio le envío el Informe Final de Tesis “Linfoma no Hodgkin asociado a Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida y su relación con terapia antirretroviral de gran actividad TARGA” perteneciente al (la) Dr.(a) SILVIA MARÍA RIVERA TAMBITO, el cual ha sido revisado y APROBADO.

Sin otro particular, de usted deferentemente

“ID Y ENSEÑAR A TODOS”



DR. (A) JORGE LUIS RANERO MENESES
Medicina Interna - Terapia Intensiva
Docente Investigación - Revisor del Trabajo de Tesis
Maestría en Medicina Interna
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dr. Jorge Luis Ranero M.
Médico de Servicio Médico
C.C. COL 8252
UTI- UCIA F.G.E.-I.G.S.S.

Agradecimientos

- A Dios por haberme guiado y permitido alcanzar una meta más.
- A mi querido esposo Tony por estar siempre ahí en los momentos buenos y malos y por ser la fuerza y el empujón extra que necesitamos para no caer y seguir adelante, te amo.
- A mis padres por todo el apoyo a lo largo de mi carrera. Muy en especial a mi mamá
- A mis hermanas y cuñado Alvaro López, por su apoyo incondicional
- A la Universidad de San Carlos de Guatemala por ser mi casa de estudio y haber contribuido a mi formación.
- Al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social por abrirme las puertas y por brindarme una gran formación no solo académica si no de crecimiento personal
- A los Doctores. Alexander Walter García, Jorge Luis Ranero y Rudy López por su invaluable ayuda, guía, asesoramiento y revisión de trabajo de tesis.
- A los pacientes que participaron en el estudio por su colaboración y ser fuentes para generar conocimiento
- A todos muy agradecida

INDICE DE CONTENIDOS

- Índice de Tablas	
- Índice de Graficas	
- Resumen	
I. Introducción.....	1
II. Antecedentes.....	3
III. Objetivos.....	11
IV. Materiales y Métodos.....	12
V. Resultados.....	16
VI. Discusión y Análisis	24
6.1 Conclusiones.....	26
6.2 Recomendaciones.....	27
VII. Referencias Bibliográficas.....	28
VIII. Anexos	30

ÍNDICE DE TABLAS

1. Tabla 1 Características demográficas en relación a la presencia de linfoma y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, género, edad y tipo de tratamiento.....	17
2. Tabla 2 Distribución de pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida Terapia Antirretroviral de Gran Actividad y desarrollo de linfoma no Hodgkin según Grupo Etéreo en el periodo de Julio 2005-Septiembre 2010.....	18
3. Tabla 3 Distribución de pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida , Terapia Antirretroviral de Gran Actividad y desarrollo de linfoma no Hodgkin según sexo en el periodo de Julio 2005-Septiembre 2010.....	19
4. Tabla 4 Esquema de terapia antirretroviral de gran actividad más utilizada.....	20

INDICE DE GRAFICAS

1. Grafica No 1 Tipo Histológico en relación a la presencia de Linfoma no Hodgkin y SIDA.....21
2. Grafica No 2 Incidencia de Linfoma No Hodgkin y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida según género.....22
3. Grafica No 3 Tratamiento Antirretroviral Utilizado al momento del Realizar el Diagnóstico.....23

RESUMEN

La incidencia de los pacientes con linfomas no Hodgkin (LNH) asociados a Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) de acuerdo a la literatura revisada, ha disminuido y su supervivencia a mejorado debido al uso de Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) combinados. Por lo que el **objetivo**, principal de esta revisión busco determinar la incidencia de Linfoma no Hodgkin asociado al Síndrome de inmunodeficiencia Adquirida, y la influencia de TARGA en la respuesta al tratamiento y la supervivencia.

Metodología: Se trato de un estudio retro-prospectivo de incidencia, realizado en pacientes evaluados en el Hospital General de Enfermedades y Consulta Externa de Infectología del Instituto Guatemalteco De Seguridad Social (IGSS) de Julio 2005 a Septiembre 2010. Durante un periodo de 5 años, se siguieron a 2356(n) pacientes entre las edades de 24 y 85 años de edad, con diagnóstico de SIDA para detectar la asociación de LNH y SIDA registrándose al final del periodo 13 casos con una incidencia acumulada de 0.55% nuevos casos.

Los criterios de inclusión fueron todos los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida que estuvieran en tratamiento con TARGA. Los criterios de exclusión paciente sin diagnostico definido Inmunodeficiencia Adquirida y pacientes que abandonaron el tratamiento.

Resultados: se registro una disminución de la incidencia de LNH en pacientes con VIH-SIDA, encontrando una incidencia acumulada de 0.55% en 5 años. De los 2356 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, 1995 (84%) corresponden al sexo masculino y 361 (15%) al sexo femenino. La edad media fue de 45 años, De estos 12 (92%) pacientes masculinos y una paciente femenina (7.7%), fueron diagnosticados con LNH, teniendo una proporción de pacientes con LNH y SIDA $13/2356 = 0.0055$ (0.55%). Todos los pacientes (100%) incluidos en el tamizaje estaban utilizando Terapia Antirretroviral de Gran Actividad TARGA, siendo el esquema más utilizado el de Efavirenz/ Zidovudina/ Lamivudina con un 29%.(tabla 4), el tipo histológico más frecuente fue el LNH ganglionar primario y el menos frecuente el LNH primario de SNC. Durante el periodo de estudio únicamente se reportaron dos fallecimientos secundarios a causas de origen infeccioso.

Conclusión: La incidencia acumulada de linfoma no Hogdkin en pacientes con VIH-SIDA en este estudio en un periodo de 5 años fue de 0.55%. Dato congruente con la literatura y revisiones antes mencionadas donde se ha observado la disminución en la incidencia de LNH en la era post TARGA. Sin embargo se requieren de más estudios comparativos de supervivencia en la era pre- TARGA y post-TARGA en nuestros hospitales

Palabras Clave: Linfoma no Hodgkin, Virus de Inmunodeficiencia Humana, Terapia Antirretroviral

Abreviaturas: Linfomas no Hodgkin (LNH), Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH-SIDA), Terapia Antirretroviral de gran Actividad (TARGA).

I. INTRODUCCION

El Linfoma no Hodgkin (LNH) constituye una de las tres afecciones malignas marcadoras de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) actualmente en todo el mundo, en la última décadas se ha observado su incremento en pacientes infectados. A medida que se prolonga la supervivencia, los pacientes con SIDA que desarrollan linfomas no Hodgkin tienden a crecer de manera sostenida. Actualmente se cree que 6% de todos los enfermos con SIDA desarrollaran un linfoma en algún momento de su vida. Siendo el riesgo de este tipo de tumores 120 veces superior al de la población en general. La inmunodeficiencia es un factor predisponente básico para los linfomas existiendo un riesgo elevado en los pacientes con recuentos de células CD4+ inferiores a 50/mm³.⁹

En ensayos clínicos se están estudiando nuevos enfoques terapéuticos que permitan a los médicos determinar los efectos beneficiosos de los nuevos tratamientos y los efectos secundarios que tienen. Continuamente se están estudiando nuevos fármacos, nuevos tipos de inmunoterapia.

Por lo que se considero importante determinar la incidencia de Linfoma no Hodgkin asociado al Síndrome de inmunodeficiencia Adquirida, y la influencia de TARGA en la respuesta al tratamiento y la supervivencia, siendo este el principal objetivo del estudio.

Magnitud: La infección por virus de inmunodeficiencia humana se ha asociado con alta incidencia de linfoma aproximadamente en un 3-10%.³ El riesgo de linfoma no Hodgkin (LNH) en este grupo de pacientes es aproximadamente 150-250 veces mayor que el de la población en general.¹² Hace más de 2 décadas, no se conocía de la existencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, en la fecha actual se ha observado un incremento y se ha convertido en una de las principales causa de muerte de adultos jóvenes, teniendo además una repercusión impresionante en la salud al nivel mundial.^{3,5}

Trascendencia: Durante los primeros años de la epidemia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, la investigación sobre el LNH se consideraba un gasto de tiempo y dinero. Se ha comprobado desde entonces que esto no es verdad, y la incidencia de supervivencia de las personas con LNH ha mejorado. Más de la mitad de todas las personas con LNH sobreviven por más de 5 años después de recibir el diagnóstico y tratamiento adecuado.^{2, 10, 11}

Justificación: A pesar de que se conoce a nivel mundial la relación que existente entre LHN y el virus de inmunodeficiencia humana No se cuenta con datos estadísticos a nivel nacional ni institucional acerca dicha relación. Razón por la cual surgió la necesidad de realizar este estudio de investigación guiado a determinar la existencia de dicha relación en nuestro país. Con el propósito de realizar el diagnóstico de manera oportuna e iniciar un tratamiento temprano que podría mejorar la calidad de vida y de supervivencia de los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana.

La importancia de asociar el LNH y Virus de Inmunodeficiencia Adquirida, siendo este último un verdadero problema de salud pública por su alta incidencia, representando sus complicaciones un alto índice de ingreso a los encamamientos de infectología y muchos días de estancia hospitalaria. Reside en el hecho que durante la práctica clínica habitual se podría estar realizando un diagnóstico temprano de dicha asociación que muchas veces pasa desapercibida. Retrasando el diagnóstico y aumentando la estancia hospitalaria. Al realizar el diagnóstico oportuno se podría iniciar acciones encaminadas al tratamiento adecuado, mitigación, prevención o manejo. Teniendo como resultado una mejor calidad de vida en las personas afectadas.

El desconocimiento de la relación Linfoma no Hodgkin y Virus de inmunodeficiencia humana así como la falta de estudios realizados en nuestro país sobre dicha relación. Puede dar como resultado un retraso en el diagnóstico y tratamiento así como la identificación de pacientes con dichas patologías.

Por lo anterior es importante hacer una primera aproximación a este problema planteándose la pregunta ¿Existe o no y cuál es la incidencia de Linfoma no Hodgkin asociado al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida Humana en los pacientes ingresados a los servicios de encamamiento con dicho diagnóstico en el Hospital General de Enfermedades Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Las limitaciones de este estudio se relacionaron con la disponibilidad de participación de los sujetos de la investigación así como de sus expedientes clínicos. Falta de un diagnóstico histológico certero y realizado oportunamente, debido a que por la patología de base de este tipo de pacientes tienden a fallecer sin realizar un diagnóstico histológico a tiempo.

II. ANTECEDENTES

Hace más de 2 décadas, no se conocía de la existencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, en la fecha actual se ha observado un incremento y se ha convertido en una de las principales causa de muerte de adultos jóvenes, teniendo además una repercusión impresionante en la salud al nivel mundial; En su inicio las definiciones incluían ciertas infecciones oportunistas, el sarcoma de Kaposi (SK) y linfomas primarios del sistema nervioso central (LPSNC). El Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta hace una revisión de la definición del SIDA en el período de 1985 a 1987 para incluir a pacientes con el diagnóstico de linfoma no Hodgkin (LNH) de células B agresivos.^{1,7}

El número de personas con SIDA diagnosticadas con LNH fue en rápido aumento hasta 1995, año en que resulta disponible el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). El linfoma no Hodgkin constituye una de las 3 afecciones malignas de SIDA reconocidas actualmente. En general, el entorno clínico y la respuesta al tratamiento de los pacientes con linfoma relacionado con el SIDA son muy diferentes de los pacientes sin VIH con linfoma.^{3,7}

A medida que se prolonga la supervivencia, los pacientes con SIDA que desarrollan linfomas no hodgkin tienden a crecer de manera sostenida. Actualmente se cree que 6% de todos los enfermos con SIDA desarrollaran un linfoma en algún momento de su vida. Siendo el riesgo de este tipo de tumores 120 veces superior al de la población en general. La inmunodeficiencia es un factor predisponente básico para los linfomas existiendo un riesgo elevado en los pacientes con recuentos de células CD4+ inferiores a 50/mm³.⁹

Tanto en Europa como en Estados Unidos un 3-10% de pacientes con SIDA tiene el riesgo de desarrollar un LNH. Este riesgo se duplica a los 6-8 años de la seropositividad al VIH y después del diagnóstico de la enfermedad se aproxima al 1% por año.²

2.1 Incidencia

La incidencia incrementada de linfoma ha sido relacionada con las vías sexuales e intravenosas de transmisión del VIH. Un estudio de Pittsburgh de 33 hemofílicos con el LNH relacionado con el SIDA, de los cuales 21 padecieron el LNH primario y 12 el secundario, demostró que la población hemofílica VIH positiva corre un riesgo 36 veces mayor de desarrollar LNH que los hemofílicos VIH negativos, y un riesgo 26 veces mayor que la población saludable. La supervivencia de una persona diagnosticada con el LNH del SIDA primario era corta, un promedio de 7 meses comparado con 2 meses para el LNH secundario.² El riesgo de desarrollar un LNH en pacientes con SIDA, depende del grado y la duración de la inmunosupresión.³

El LNH es 2 veces más frecuente en hombres que en mujeres, y el riesgo de padecerlo en personas con SIDA se ha incrementado entre 200 y 600 veces respecto a la población en general en los últimos tiempos.^{3 8 15 11}

Hoy en día, la incidencia de casos de LNH secundario esta aumentado, y este aumento está asociado con la mayor duración de la supresión inmunitaria.^{2,9}

2.2 Definiciones

El linfoma es un cáncer destacado por la multiplicación incontrolada de células linfáticas. Los linfomas están divididos en 2 categorías: linfoma de Hodgkin, que afecta a un linfocito llamado célula Reed-Steinberg, y linfoma no Hodgkin (LNH).^{2,9}

Los linfomas relacionados con el SIDA pueden dividirse en tres grupos según su localización: sistémicos, primarios del sistema nervioso central y linfomas de cavidades orgánicas. Los linfomas sistémicos afectan a los ganglios linfáticos y otras localizaciones viscerales y extraganglionares y estos constituyen el 80% de todos los asociados al SIDA.^{6, 9, 16}

La localización extraganglionar más frecuente es el sistema nervioso central en un (42%) al que sigue el aparato gastrointestinal (27%) y con menor frecuencia el resto de los órganos, incluidos las glándulas salivales, las órbitas en (1-3%) y los pulmones, médula ósea en un 32%. La mayoría de estos linfomas son tumores agresivos de células B que se manifiestan cuando se encuentran en estadios ya avanzados. Además de su frecuente afectación por linfomas sistémicos no hodgkinianos, el sistema nervioso central es la localización primaria de la neoplasia en el 20% de los pacientes infectados por VIH que desarrollan estos tumores. Siendo estos 1000 veces más frecuentes en los pacientes con SIDA que en la población en general.^{2, 3,6, 9, 7}

La tercera categoría de linfomas relacionados con el SIDA es rara y muestra una distribución poco habitual. Estos tumores crecen sólo en las cavidades orgánicas, y dan lugar a derrames pleurales, peritoneales y pericárdicos.⁹

Los linfomas que aparecen en el SIDA también se pueden clasificar o dividirse en 2 grandes categorías según grado intermedio o alto de malignidad: los linfomas nodales diseminados sistémicos y los extranodales (aquí incluidos los del sistema nervioso central). Entre los linfomas nodales diseminados tenemos: linfoma de Burkitt (clásico con diferenciación plasmocitoide y Burkitt like), difuso de células grandes B, linfoma primario de cavidades, linfoma plasmoblástico de cavidad oral. Estos linfomas se originan en los ganglios linfáticos u otras células del sistema linfático. El linfoma puede diseminarse de donde comenzó a todo el cuerpo, incluso al cerebro o a la médula ósea.^{9, 11}

Entre otras neoplasias podemos mencionar los linfomas gastrointestinales primarios en pacientes infectados por VIH, que se presentan con frecuencia en estadios avanzados y son de alto grado de malignidad. La localización más frecuente es la gástrica y cursan con mal estado general y cifras de linfocitos CD4 bajas. La respuesta al tratamiento es mala y la tasa de supervivencia es significativamente menor a la del resto de los pacientes con VIH y LNH, posiblemente debido a un mayor grado de inmunosupresión.¹¹

El tipo histológico del LNH no parece ser importante en el pronóstico vital del paciente; el grado de deterioro del sistema inmunológico, el mal estado general de la persona, el diagnóstico previo de SIDA y el infiltrado de la médula ósea, son indicadores de pronósticos desfavorables.^{11, 16,3,9}

2.3 Patogenia

La patogenia del LNH en el SIDA no está bien definida. No se ha demostrado un papel directo del VIH en la causa de los linfomas, aunque se piensa que este virus, junto con el virus de Epstein Barr (VEB), interviene en la patogenia de algún modo ya que posee una conocida actividad como mitógeno policlonal para las células B. El genoma del VEB se encuentra en alrededor del 50% de los linfomas sistémicos de las células B.^{1,2}

Es conocido que el VIH infecta a los linfocitos CD4, como consecuencia de que se vuelven incapaces para regular de manera apropiada la función de los linfocitos B, incluso podrían permitir la proliferación incontrolada de estos, directamente o a través de la producción de ciertas citoquinas como la interleucina 6 (IL-6) siendo esta un importante factor de crecimiento para las células B. O incrementando el riesgo de que ocurra una mutación citogenética.^{1,7,10,9}

La patogenia de los linfomas de células B asociados a SIDA implica una activación policlonal mantenida de las células B, seguida de la aparición de poblaciones monoclonales u oligoclonales de estas mismas células. Se cree que durante el frenesí proliferativo, algunos clones sufren mutaciones somáticas y transformación neoplásica. Existen pruebas morfológicas de una activación de las células B en los ganglios linfáticos cuyo origen podría ser multifactorial.^{2,9}

2.4 Manifestaciones Clínicas

Los pacientes con linfomas difusos de células B suelen consultar por la aparición de una masa de rápido crecimiento, situada en una sola región ganglionar o en una sola localización extraganglionar, la presencia de adenopatías es el signo clínico más constante, con frecuencia con un tamaño mayor de 2cm. Dentro de las manifestaciones que se presentan se mencionan: Inflamación sin dolor de los ganglios linfáticos en el cuello, ingle o axila. Se suelen presentar placas o nódulos eritematosos en piel que pueden tener tendencia a la necrosis, distensión abdominal, hepatomegalia, Fiebre, escalofríos Debilidad, fatiga, cansancio inusual Pérdida del apetito y peso, Dolor de cabeza y Diaforesis durante la noche.^{2,8,9}

El LNH se puede clasificar en estadios según diferentes manifestaciones clínicas, dicha clasificación se subclasifica en A y B. la clasificación A es para aquellos pacientes sin síntomas generalizados bien definidos, y la designación B para aquellos pacientes con síntomas generalizados bien definidos con fiebre inexplicable mayor de 38°C sudoraciones nocturnas, pérdida inexplicable de más del 10% del peso corporal en los últimos 6 meses anteriores al diagnóstico de LNH. Existe una designación E, que se emplea cuando las malignidades linfoides extra ganglionares surgen en los tejidos que se encuentran lejos de los agregados linfáticos principales.³

Los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC), presentan letargo, confusión, trastornos de la conducta, de la atención y de la memoria. Las alteraciones motoras son más raras, a diferencia de la infiltración del sistema nervioso central en el curso de un LNH sistémico.¹¹

2.5 Diagnóstico

Los ganglios linfáticos agrandados son resultado de una inflamación y no son necesariamente un signo de cáncer. Sin embargo, en ausencia de otra explicación por ejemplo una causa infecciosa, podemos sospechar la presencia de un linfoma al encontrar ganglios linfáticos inflamados durante un examen físico o durante una prueba por imagen como una radiografía de tórax.²

2.5.1 Estudios de laboratorio clínico

Hemograma completo (la presencia de anemia y/o alteraciones cuantitativas de leucocitos son muy importantes), eritrosedimentación (es considerada como un parámetro de importancia para el pronóstico y seguimiento de los casos), estudios de la función hepática y renal (TGP, TGO, fosfatasa alcalina sérica, bilirrubina, creatinina, uratos). DHL. Opcionales: filtrado glomerular, proteinograma electroforético, proteínas totales y fraccionadas.^{7, 8}

2.5.2 Biopsia

El diagnóstico puede realizarse con certeza mediante una biopsia de un ganglio linfático u otro órgano afectado, como hueso, pulmón, hígado u otros sitios. En algunos casos, el diagnóstico puede realizarse con el descubrimiento de linfocitos anormales (células de linfoma) en la médula obtenida como parte de la evaluación inicial del diagnóstico.^{5, 9}

2.5.3 Inmunofenotipificación

Las células obtenidas en el momento de la biopsia del tejido pueden ser estudiadas por inmunofenotipificación para brindar evidencia adicional de que son células de linfoma y para determinar si son células tipo B o T o células citolíticas naturales.⁵

2.5.4 Análisis Citogenético

Las células también pueden ser estudiadas para ver si hay anomalías en los cromosomas. Las anomalías en los cromosomas pueden ser importantes para identificar qué tipo específico de linfoma está presente.⁵

2.5.5 Estudios por imagen

Radiografía de tórax podemos observar presencia de enfermedad mediastinal primaria, infiltración pulmonar, derrame pleural, enfermedades pulmonares asociadas que pudieran contraindicar tratamiento con radiaciones ionizantes y/o determinados esquemas de poliquimioterapia por presencia de fibrosis pulmonar.^{2, 5, 6}

Las técnicas de análisis por imagen tales como imágenes por resonancia magnética (RMN) o tomografía computarizada (TAC por sus siglas en inglés) son utilizadas para buscar ganglios linfáticos u órganos agrandados, tales como el hígado, el bazo o los riñones. En algunos casos, la gammagrafía con galio y la tomografía por emisión de positrones (PET) pueden ayudarnos a identificar sitios de linfoma en el abdomen, el u otros sitios.^{5, 6}

Un nuevo procedimiento de análisis por imagen, la tomografía con emisión de positrones (PET) difiere de las radiografías, la TAC, la RMN y la ecografía, debido a que estas solamente muestran imágenes anatómicas; no obstante la PET también mide el metabolismo (actividad) de tejidos alterados. Esta técnica de análisis por imagen funcional depende de una sustancia radiactiva (un análogo) de glucosa llamada FDG (2-desoxi-2[18F] fluoro -D-glucosa). El marcador radiactivo se administra por vía intravenosa al paciente e ingresa a las células. Las células cancerosas tienen una mayor afinidad hacia la glucosa que las células normales. Por consiguiente, las células cancerosas encierran más al marcador radiactivo que a las células no malignas, y se puede medir la concentración local del marcador. La PET revela las diferencias en el metabolismo de la glucosa entre las células cancerosas y las células normales. La captación aumentada en las células de linfoma hace que la PET sea una herramienta eficaz para detectar el linfoma primario y la enfermedad recurrente.⁵

El examen de la médula ósea también puede revelar la presencia de células de linfoma. Punción lumbar En casos en los que el tipo de linfoma o los síntomas del paciente sugieran que el SNC pudiera estar afectado, es posible que sea necesaria una punción lumbar y/o una prueba por imagen del cerebro o de la columna vertebral.⁵

2.6 Estadificación

Es el término utilizado para determinar la extensión de la enfermedad. Esto se hace una vez que se confirma el diagnóstico. La estadificación proporciona información muy importante, el tipo específico de linfoma y la localización de los ganglios linfáticos u otros órganos involucrados son factores importantes al elegir los mejores fármacos para tratar al paciente y determinar la duración adecuada del tratamiento. Se emplea la clasificación por estadios de Ann-Arbor, que toma en cuenta la presencia de adenopatías localizadas en regiones y el número de ellas, la infiltración o toma extranodal o extralinfática y la presencia o ausencia de síntomas específicos de la enfermedad.^{3, 5, 8, 9}

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA DE LOS LINFOMAS DE HODGKIN Y NO HODGKINIANOS (CLASIFICACIÓN DE ANN ARBOR)^{8,9}

ESTADIO*	Distribución de la enfermedad
I	Afectación de una sola región ganglionar (I) o de un solo sitio u órgano extraganglionar (IE)
II	Afectación exclusiva de dos o más regiones ganglionares a un mismo lado del diafragma (II), o acompañada de afectación limitada de un órgano o tejido contiguo extraganglionar (IIE)
III	Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que pueden incluir al bazo (IIIS)y/o a sitios u órganos extraganglionares contiguos (IIIE, IIIES)
IV	Focos numerosos o diseminados que afectan a uno o mas órganos o tejidos extraganglionares, con o sin a afectación ganglionar.

*Todos los estadios se subdividen según existan (A) o no existan (B). De Carbone PT, et al: Symposium (Ann Arbor): Staging in Hodgkin's disease. Cancer Res 31:1707,1971.⁹

2.7 Tratamiento

El tratamiento del LNH en los pacientes con SIDA debe iniciarse tempranamente tratándose de lograr la curación, por lo que al elegir el tratamiento adecuado debe tomar en cuenta la edad, la existencia de otras afecciones orgánicas (cardíacas, renales, pulmonares y hepáticas), pues otros órganos previamente dañados pueden verse afectados por la acción tóxica de los agentes antitumorales y contribuir al fracaso terapéutico. Deben valorarse, además, otras enfermedades oportunistas asociadas al SIDA que comprometen aún más la inmunidad del paciente.²

En los últimos años se ha divulgado un sistema de evaluación pronóstico para el LNH de células grandes, conocido como Índice Pronóstico Internacional (IPI). Este índice también se ha utilizado en pacientes con SIDA y linfoma, con una correlación inversa entre el IPI y el recuento de linfocitos T CD4 en sangre periférica, lo que sugiere que el grado de inmunodeficiencia es la circunstancia que más influye sobre la posibilidad de curar en estos pacientes.^{3, 4, 5, 11, 12}

De forma general, a las personas con LNH se les ofrecen 2 tipos de tratamientos. La quimioterapia, que consiste en una combinación de fármacos que destruyen células malignas; y el tratamiento con radiación, en el que se emplean rayos X modificados para eliminar células malignas y reducir el tamaño del tumor. La combinación de la radiación y la quimioterapia constituyen el tratamiento empleado con mayor frecuencia, y se ajusta a las necesidades individuales del paciente.^{3, 4, 5, 8, 12}

El tema de la quimioterapia óptima para el LNH asociado al SIDA ha sido muy controvertido mundialmente. El régimen llamado CHOP (incluye ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) ha sido propuesto como el estándar para el tratamiento del LNH asociado al SIDA.^{4, 5, 12}

Durante la XXXVII Conferencia Internacional sobre Compuestos Antimicrobiales y Quimioterapia desarrollada en Toronto, Canadá, en 1997, se presentaron elementos que demostraron reducciones generales en la incidencia de muchas enfermedades oportunistas y cáncer entre pacientes que tomaban terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), en comparación con años anteriores. Durante el debate en esta conferencia se señaló que el mejor tratamiento quimioterapéutico para el LNH asociado al SIDA, es el tratamiento antitumoral asociado al tratamiento antirretroviral eficaz, que tiene un efecto importante sobre la supervivencia de estos pacientes.^{3, 4, 5, 12}

El tratamiento con quimioterapia y con radiaciones destruye cantidades de células inmunitarias, lo que contribuye aún más a la inmunodeficiencia de los pacientes, pero el fenómeno de la neutropenia (que es un hecho frecuente en los pacientes tratados con quimioterapia) puede prevenirse antes de iniciar la quimioterapia y/o radiación mediante el empleo del factor estimulante de colonias de granulocitos.^{3, 4, 12}

Al terminar la quimioterapia y/o radiación, el trasplante de médula ósea auto clonada (médula aislada del mismo paciente antes del régimen quimioterapéutico) es recomendada y necesario para restaurar el sistema inmunitario. Este tipo de trasplante es más común en caso de personas VIH negativas, en las que el 75 % tienen LNH localizado de bajo grado, con tasas de supervivencias prolongadas (como mínimo 5 años). Entre el 40 y el 50 % de aquellos casos más severos viven como promedio 2 años.⁵

2.7.1 Inmunoterapia

Se utilizan varios enfoques para aprovechar los mecanismos inmunitarios para tratar el linfoma. Los ejemplos de estas terapias incluyen anticuerpos monoclonales y terapia de vacunación. Los anticuerpos monoclonales apuntan a las características sobre la superficie de las células del linfoma. Los anticuerpos son proteínas que pueden producirse en el laboratorio y reaccionan con los antígenos de la célula de interés, o se acoplan a los mismos. Estos anticuerpos pueden usarse en terapia de tres maneras: como anticuerpos “desnudos” (anticuerpos monoclonales), como anticuerpos a los que se acoplan isótopos radioactivos (radioinmunoterapias) y como anticuerpos a los que se acoplan toxinas (inmunotoxinas). Los anticuerpos pueden inyectarse a pacientes en un intento por destruir las células malignas portadoras del antígeno complementario.⁵

La terapia de anticuerpos ha sido una adición importante a los programas de tratamiento para el linfoma. El Rituximab se ha usado solo, y ahora se añade con frecuencia a los programas de quimioterapia. Puede servir para aumentar la frecuencia, calidad y duración de las remisiones en varios tipos de linfomas. El Rituximab es un anticuerpo desnudo cuyo objetivo es el antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, las células involucradas con más frecuencia en el linfoma. Se piensa que cuando el anticuerpo monoclonal se acopla al linfocito B, o bien el sistema inmunitario responde destruyendo la célula cancerosa o bien la célula sufre un daño interno que lleva a su destrucción.⁵

Rituximab es un tratamiento aprobado para recaídas o para resistencias al tratamiento de los linfomas no Hodgkin de células B foliculares o de bajo grado CD20+ y para el tratamiento de primera línea, de linfomas no Hodgkin difuso de células B grandes, CD20+ en combinación con CHOP u otros regímenes de quimioterapia basados en antraciclina.⁵

Estudios recientes demuestran que el 66% de los pacientes con linfomas asociados a SIDA sin tratamiento presentan MDR-1 (gen de resistencia a multidrogas) el cual se correlaciona con una pobre respuesta. Dos estudios recientes basados en quimioterapia con dosis estándar de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) y TARAE (terapia antirretroviral altamente efectiva) en linfoma mostró supervivencia global de 40 y 23% a los dos y tres años respectivamente. El tratamiento con baja en linfomas primarios del SNC. Estos datos demuestran que el uso de TARAE puede tener un efecto benéfico sustancial sobre los resultados de pacientes que recibieron quimioterapia para linfoma.^{4, 5,12}

Por último, cabe reseñar que con el uso de los tratamientos antirretrovirales que combinan varios fármacos y con el monitoreo de la cantidad de RNA en el plasma (carga viral), es probable que se consiga mejorar la inmunodeficiencia de los pacientes con infección por el VIH, y posiblemente se logren supervivencias más prolongadas en aquellos que desarrollen LNH.

III. OBJETIVOS

- 3.1 Determinar la incidencia de Linfoma no Hodgkin asociado al Síndrome de inmunodeficiencia Humana.
- 3.2 Determinar la influencia de terapia antirretroviral de gran actividad en la respuesta al tratamiento y la supervivencia.
- 3.3 Identificar el tipo histológico más frecuente

IV MATERIALES Y METODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retro-prospectivo, de incidencia realizado en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, evaluados en los Servicios De Encamamiento y Consulta Externa en el Hospital General De Enfermedades del Instituto Guatemalteco De Seguridad Social IGSS, En el periodo de Julio 2005 – Septiembre 2010”

4.2 UNIDAD DE ANALISIS

Pacientes Ingresados a Los Servicios de encamamiento con diagnóstico de linfoma no hodgkin asociado a síndrome de inmunodeficiencia adquirida

4.3 POBLACION Y MUESTRA

La población fue de 2363 pacientes con una muestra de 2356 pacientes con diagnostico de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida los cuales recibieron TARGA. 13 pacientes desarrollaron linfoma no Hodgkin durante un periodo de seguimiento de 5 años. La información fue recabada previa autorización de las autoridades hospitalaria y la Jefatura de Medicina Interna. Fueron excluidos todos los pacientes con SIDA sin diagnóstico de LNH y viceversa.

4.4 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

Inclusión

Todos los pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA comprobado y con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin comprobado histológicamente

Exclusión

Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida sin diagnóstico de Linfoma no Hodgkin

Pacientes con Linfoma no Hodgkin sin diagnóstico de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida con sospecha de Linfoma no Hodgkin

4.5 DEFINICION DE VARIABLES y OPERACIONALIZACION

4.5.1 Variable Dependiente

Desarrollo de LNH en los meses de julio 2005 a septiembre 2010 en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida con TARGA.

4.5.2 Variable Independiente Sexo y edad, esquema de tratamiento.

4.5.3 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

<i>Variable</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Escala de Medición</i>	<i>Indicadores</i>
Incidencia	Frecuencia con la que se presenta una condición, síntoma, enfermedad o lesión y se utiliza para estimar la probabilidad de que un individuo se vea afectado por una condición específica.	Número de casos nuevos de Linfoma no Hodgkin con diagnóstico previo de SIDA	Cualitativa, nominal	Número de casos nuevos de Linfoma no hogkin en pacientes con SIDA Identificados en el numeral No. 3 del instrumento de recolección de datos.
Genero	Género humano designa al conjunto de todos los seres humanos que habitan el planeta Tierra. Diferenciado la identidad femenino de masculino	Femenino o Masculino	Cualitativa, Nominal	Dato obtenido en numeral No. 1 del instrumento de Recolección de datos.
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Número de años en la vida de un individuo	Cuantitativa, de Intervalo	Valor en años obtenido en el numeral No. 2 del instrumento de recolección de datos.
Linfocitos CD4	Tipo de leucocito que participa en la inmunidad celular específica de defensa. 	Cantidad de linfocitos CD4 (tipo de célula sanguínea blanca del sistema inmunitario) que hay en un milímetro cúbico de sangre.	Cuantitativa, Intervalo	Valor obtenido en el numeral No. 6 del instrumento de recolección de datos.
Carga Viral	Termino utilizado para describir la cantidad de partículas de VIH en sangre	Número de copias de VIH en un milímetro cúbico de sangre	Cuantitativa, intervalo	Valor obtenido en el numeral No. 5 del instrumento de recolección de datos.
Terapia Antirretroviral de Gran Actividad	Combinación de fármacos para el VIH destinada a que el virus no realice copias de sí mismo y a minimizar los posibles efectos secundarios y el número de pastillas.	Tipo de fármacos antirretrovirales utilizados para el tratamiento de VIH/SIDA	Cualitativa, Nominal	Dato obtenido en el numeral No. 7 del instrumento de recolección de datos.

4.6 TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTOS A UTILIZAR

- **Autorización del hospital**

Se explico a las autoridades hospitalarias correspondientes, Jefatura de Medicina Interna y a los encargados docentes del Programa de Investigación y del Postgrado de Medicina Interna de autorizar la investigación luego ya con la autorización de las autoridades correspondientes se realizó el trabajo de campo.

- **Procedimiento**

Se obtuvo información por medio de un instrumento de recolección de datos del cual el investigador procedió a llenar y extraer información del expediente clínico y de una Base de Datos llevada por el Departamento de Infectología de Consulta Externa la Autonomía, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

- **Instrumento de recolección de datos**

Ver anexo No. 9.2

- **Aspectos éticos de la Investigación**

Valor social o científico

La información obtenida nos ayuda a establecer la relación existente de Linfoma no Hodgkin en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana en pacientes ingresados a el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social la cual es de gran beneficio ya que al conocer dicha relación se podrían desarrollar protocolos de diagnóstico y tratamiento, disminuyendo así la morbi-mortalidad de los pacientes, además de causar un impacto positivo disminuyendo su estancia intrahospitalaria al no retrasar el diagnóstico.

Validez científica

El presente es un estudio descriptivo, el cual cumple con los principios y métodos científicos aceptados.

Selección equitativa de los sujetos

La selección de los participantes se baso en que se encontraran durante el período de la investigación en los servicios de encamamientos del Hospital General de Enfermedades y en las unidades de consulta externa con diagnóstico de LNH/SIDA sin importar status social, etnia ni sexo.

Razón de riesgo/beneficio

No existieron riesgos en la realización de esta investigación para los participantes. Los beneficios que se obtendrán de la investigación se reflejarán en la propuesta de cambios encaminados al mejoramiento para una práctica clínica encaminada a mejorar la salud y calidad de vida de la población.

Evaluación independiente

El investigador de este trabajo de investigación declara no tener ningún conflicto de interés en la realización del mismo, ya sea económica, intelectual o de otra índole.

4.7 ALCANCES Y LIMITACIONES DE LA INVESTIGACION

Se obtuvo la información por medio de un instrumento de recolección de datos del cual el investigador procedió a llenar y extraer información del expediente clínico.

Se trató de establecer con los datos obtenidos estadísticas en nuestra población de la relación existente entre linfoma no hogkin y síndrome de inmunodeficiencia adquirida humana. Así como su incidencia, tipos histológico más frecuente de LNH, recuentos de Cd4 y carga viral al momento del diagnóstico. Todo esto con el propósito de establecer un diagnóstico y tratamiento temprano

Las limitaciones de este estudio se relacionan con la disponibilidad de participación de los sujetos de la investigación así como de sus expedientes clínicos. Falta de un diagnóstico histológico certero y realizado oportunamente, debido a que por la patología de base de este tipo de pacientes tienden a fallecer sin realizar un diagnóstico histológico a tiempo.

4.8 ANALISIS ESTADISTICO

Los datos obtenidos en el instrumento de recolección de datos se vaciaron en una hoja de datos, procesándose estos en el paquete estadístico SPSS 15 obteniendo frecuencias y porcentajes. Utilizando tablas de contingencia para variables nominales. Se calculó únicamente la incidencia acumulada debido a datos incompletos en la base de datos. Y se utilizó Ji- cuadrado

V RESULTADOS

Se incluyeron un total de 2356 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, 1995 (84%) corresponden al sexo masculino y 361 (15%) al sexo femenino. La edad media fue de 45 años (margen de 24 y 85 años), De estos 12 (92%) pacientes masculinos y una paciente femenina (7.7%), fueron diagnosticados con LNH, teniendo una proporción de pacientes con LNH y SIDA $13/2356 = 0.0055$ (0.55%), la razón entre los pacientes con LNH y SIDA y los que no padecen fue de $13/2343=0.00554$, siendo la odds ratio de LNH es de 0.005 es decir que por cada $1/0.005= 13$ pacientes con VIH/SIDA hay uno que no lo es (tabla 1 y 2)

Todos los pacientes (100%) incluidos en el tamizaje estaban utilizando Terapia Antirretroviral de Gran Actividad TARGA, siendo el esquema más utilizado el de Efavirenz/ Zidovudina/ Lamivudina con un 29%.(tabla 4), el tipo histológico más frecuente fue el LNH ganglionar primario y el menos frecuente el LNH primario de SNC.(tabla 1). Durante el periodo de estudio únicamente se reportaron dos fallecimientos secundarios a causas de origen infeccioso.

Para determinar la asociación o independencia de las dos variables cualitativas, se utilizo del test de chi-cuadrado.

V. Resultados

Tabla 1. Características demográficas en relación a la presencia de linfoma y VIH-SIDA, género, edad y tipo de tratamiento

Genero	Edad	tipo Histológico	tratamiento Antirretroviral
masculino	47	LNH retro peritoneal	AZT/3TC/LR
masculino	59	LNH rectal	EFV/AZT/3TC
masculino	48	LNH parótida	AZT/3TC/LR
masculino	31	LNH ganglionar primario	AZT/3TC/LR
masculino	41	LNH cuello	EFV/AZT/3TC
masculino	32	LNH ganglionar primario	AZT/3TC/LR
masculino	43	LNH células B, orofaringe	AZT/3TC/LR
masculino	33	LNH SNC	AZT/3TC/LR
femenina	41	LNH células B, orofaringe	AZT/3TC/LR
masculino	42	LNH ganglionar primario	AZT/3TC/LR
masculino	40	LNH ganglionar primario	AZT/3TC/LR
masculino	46	LNH células B, orofaringe	AZT/3TC/LR
masculino	40	LNH ganglionar primario	AZT/3TC/LR

Fuente: Boleta de recolección de datos

V. Resultados

Tabla 2 Distribución de los 2356 pacientes con SIDA-TARGA y desarrollo de linfoma no Hodgkin según Grupo Etáreo en el periodo de septiembre 2005-julio 2010.

Grupo Etáreo	Con Linfoma n (%)	Sin Linfoma n (%)	Valor de p*
18-25	0	52 (2%)	0.72
26-33	4 (31%)	586 (25%)	
34-41	3 (23%)	767 (33%)	
42-49	4 (31%)	511 (22%)	
50-58	0	261 (11%)	
59-66	2 (15%)	159 (6%)	
67-74	0	29 (1.2%)	
75- +	0	9 (0.4%)	
TOTAL	13	2356	

Fuente: Boleta de recolección de datos

* Ji cuadrado de Pearson

V. Resultados

Tabla 3 Distribución de los 2356 pacientes con SIDA-TARGA y desarrollo de linfoma no Hodgkin según sexo en el periodo de septiembre 2005-julio 2010.

GENERO			
	Masculino	Femenino	Valor de p*
	n(%)	n(%)	
Con Linfoma	12(92%)	1 (8%)	0.74
Sin Linfoma	1983(85%)	360 (15%)	

Fuente: Boleta de recolección de datos

* Ji cuadrado. Corrección de Yates.

V. Resultados

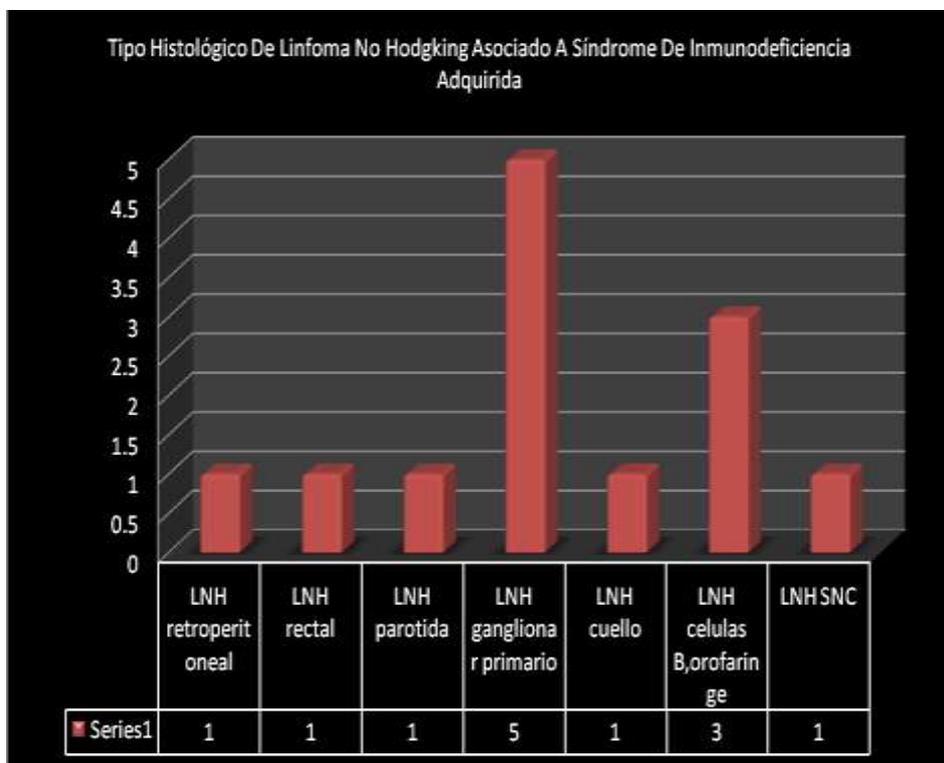
Tabla 4 Esquema de TARGA más Utilizado

Esquema de Terapia Antirretroviral		Frecuencia	Porcentaje
	EFV/3TC/AZT	25	1.1
	EFV/AZT/3TC	698	29.7
	EFV/D4T/3TC	82	3.5
	EFV/D4T/DDI	14	.6
	ENF/3TC/AZT	93	3.9
	INDI/AZT/3TC	55	2.3
	LR/AZT/3TC	41	1.7
	LR/D4T/3TC	75	3.2
	LR/D4T/DDI	28	1.2
	LR/EFV/D4T	76	3.2
	LR/EFV/DDI	22	.9
	LR/RITO/3TC/AZT	46	1.9
	LR/SAQUI/D4T	19	.8
	NELFI/AZT/3TC	81	3.4
	NELFI/AZT/DDI	101	4.3
	RITO/SAQUI/DDI	28	1.2
	SAQUI/RITO/DDI	39	1.7
	OTROS TRATAMIENTOS	395	16.7
	Total	2343	100.0

Fuente: Boleta de recolección de datos

V. Resultados

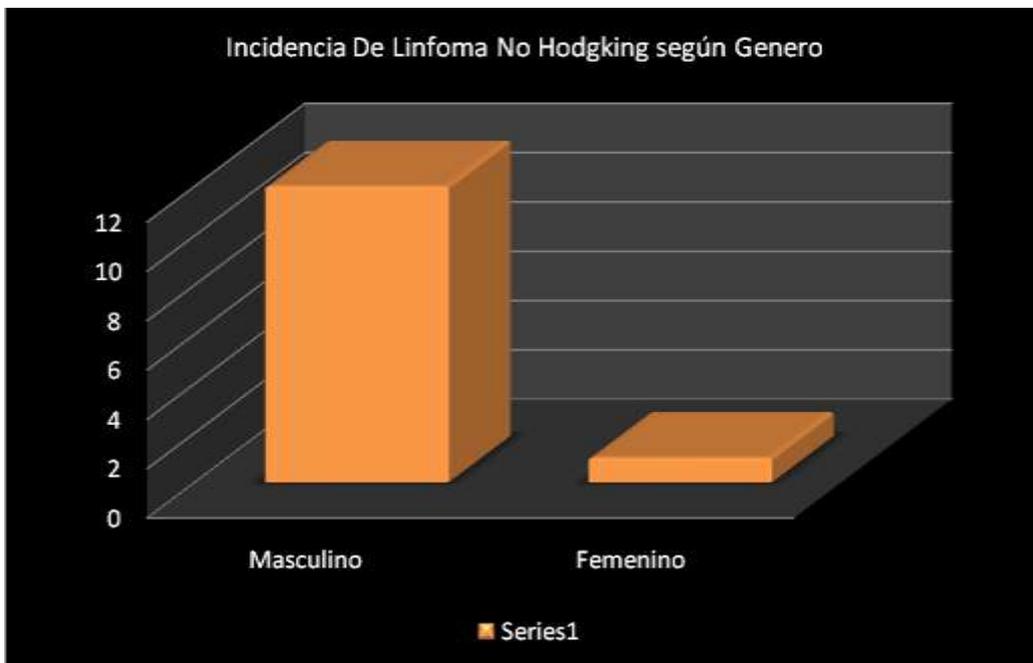
Grafica 1. Tipo Histológico en relación a la presencia de Linfoma no Hodgkin y SIDA



Fuente: Tabla No 1.

V. Resultados

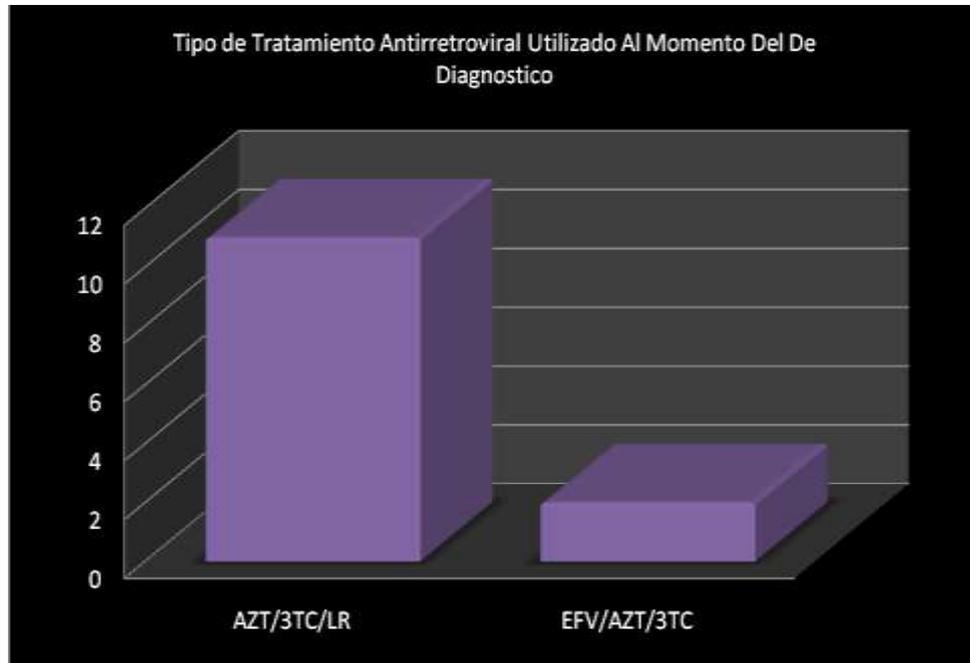
Grafica 2 Incidencia de Linfoma No Hodgkin y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida según género



Fuente: Tabla No. 1

V. Resultados

Grafica 3 Tratamiento Antirretroviral Utilizado al momento del Realizar el Diagnóstico



Fuente: Tabla No. 4

VI DISCUSION Y ANALISIS DE RESULTADOS

Los LNH son neoplasias que se observaban con mayor frecuencia de la esperada en paciente con infección por el Virus de Inmundeficiencia Humana , y en la época previa al TARGA el riesgo relativo de sufrir un LNH era superior al de la población no inmunodeprimida. En los primeros años de la epidemia, la inexistencia de tratamientos, eficaces contra el VIH, aunado al hecho de que los pacientes se encontraban en un estado de inmunosupresión avanzada hacían cuestionar si valía la pena o no tratarlos. Pero no es hasta 1996 que la introducción de inhibidores de proteasa y el uso de terapias combinadas antirretrovirales de gran actividad represento un cambio importante en la incidencia de muchas infecciones oportunista y neoplasias como LNH.^{1,2,7,13,11,6}

En la época previa al TARGA la prevalencia, de LNH en el cohorte de pacientes infectados por VIH era del 4%. en varios estudios recientes se ha encontrado una reducción importante en la incidencia de Linfomas sobre todo le los Linfomas Primarios del Sistema Nervioso Central, desde el uso generalizado del TARGA. Se estudio a un grupo homogéneo de pacientes con LNH sistémico asociado a la infección por VIH que estuvieran utilizando TARGA. Las características demográficas de los pacientes eran similares a las referidas en otros estudios, la mayoría fueron Linfomas Sistémicos ganglionares primarios, documentándose un único caso de Linfoma primario de Sistema Nervioso Central. De los 2356 pacientes incluidos en el estudio tan solo 13 presentaron LNH. De estos todos estaban utilizando TARGA. Por lo que no fue posible comparar la incidencia de LNH en paciente con TARGA o sin TARGA.

El efecto de TARGA en la incidencia de los LNH sistémicos es un hecho controvertido y aunque diversos estudios han encontrado un descenso en su incidencia, la realidad es que todavía no se ha podido constatar, una disminución significativa de su incidencia. Sin embargo diversos estudios han mostrado algunos cambios en las características clínico-biológicas y un comportamiento menos agresivo en los LNH y aumento de la supervivencia.

La tasa de incidencia de nuevos casos en 5 años fue de 0.55%, incidencia comparable con otros estudios, aunque la mayoría de estudios hacen la diferencia entre incidencia de LNH primarios de sistema nervioso central y sistémicos. Demostrando una disminución importante en los primeros más no en los últimos. Situación difícil de demostrar en este estudio ya que una limitante importante es la no realización de biopsias por estereotaxia en la institución lo que dificulta el diagnóstico de LNHPSNC. Demostrándose con el apareamiento de un solo caso no confirmado histológicamente.

La proporción de paciente con VIH que desarrollaron LNH en un periodo de 5 años fue de 13 casos por 2356 personas año, dando como resultado la anulación de la hipótesis nula no encontrando asociación significativa entre la disminución de la incidencia del LNH después del inicio de TARGA. Correlacionándose con la literatura la mayoría de los casos fueron de sexo masculino encontrándose un solo caso femenino, la mediana de edad fue de 45 años con un rango de 24-85 años.

En los últimos años se ha notado un aumento en la supervivencia diagnosticándose LNH en edades más avanzadas, pudiéndose correlacionar con el inicio de TARGA.

En definitiva, los resultados de varios estudios indican que hay una reducción significativa de la incidencia de Linfoma no Hodgkin, principalmente de los limitados al sistema nervioso central más no a los sistémicos. El efecto real del TARGA en la incidencia de los LNH dependerá de la eficacia a largo plazo, de la accesibilidad de la población, del grado de cumplimiento y del desarrollo de las resistencias. Es de esperar un descenso en la incidencia de los LNH en los pacientes infectados por VIH, debido a que el TARGA produce una mejoría de la inmunidad y conlleva a una disminución de los linfocitos B.^{3, 5, 2} Sin embargo, el hecho de que los pacientes tengan una supervivencia prolongada con el tratamiento o una menor incidencia podría suponer que tienen más probabilidad de desarrollar un linfoma al no fallecer por otras causas.

Las limitaciones de este estudio se relacionaron con la disponibilidad de participación de los sujetos de la investigación así como de sus expedientes clínicos. Falta de un diagnóstico histológico certero y realizado oportunamente, debido a que por la patología de base de este tipo de pacientes tienden a fallecer sin realizar un diagnóstico histológico a tiempo.

6.1 Conclusiones

6.1.1 La incidencia de linfoma no Hodgkin en paciente con VIH fue menor en relación a la era pre TARGA.

6.1.2 En la época de TARGA los LNH asociados a VIH se diagnostican en edades más avanzadas traduciéndose en un aumento de la supervivencia.

6.1.3 Se precisa de un mayor seguimiento para elucidar el verdadero efecto del TARGA en la incidencia de linfomas sistémicos.

6.2 Recomendaciones

6.2.1 Se requieren de más estudios comparativos de supervivencia en la era pre-TARGA y post-TARGA

6.2.2 Es necesario contar con una base de datos partiendo de esta cohorte de pacientes y seguirlas en el tiempo

VII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bernard poiesz, Dipak Dube, Syamaline Dube, et al. HTLV-II-Associated Cutaneous T-Cell Lymphoma in a Patient With HIV-1 Infection, The New England Journal of Medicine Vol 342:930-936, March 30 2000 No.13
2. Bowers Mark, Gortner Christopher, El Linfoma del SIDA, Boletín de tratamientos experimentales contra el SIDA, Estudio Beta 1998. [en línea] disponible en: <http://www.staf.org/tratamiento/betaepanol/sespanol/s298/s298linfoma.html>
3. Cofiño Eduardo, Bandera Juan, et al. Linfoma no Hodgkin en pacientes con Sida. Rev Cubana Med Gen Integr vol. 23 num. 4 Ciudad de la Habana sep-dic.2007
4. Cogger Mark, Gazzard Brian, Mandalia Sundhiya, 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 vol.143 number 4 August 2005
5. Frisch M. Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. Association of Cancer With AIDS-related immunosuppression in adults. JAMA 2001; 285 : 1736-1745
6. Hofman C, Tabriziab S, Wolf E, et al. Survival of AIDS patients with primary central Nervous System Lymphoma is dramatically improved by HAART-induced Immune Recovery, AIDS 2001 15:2119-2127
7. Lichtman A Marshall, Linfomas: Linfoma Hodgkin y Linfoma no Hodgkin, [en línea] disponible en: <http://www.leukemialymphoma.org/attachments/Nacional/br-1154009602.pdf> 2004
8. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal J, eds. Hematology Disease Williams Hematology, 7ma edición Capítulos 96, 97. McGraw-Hill Book Company. 2006.
9. Miralles Fernando, Ortega Lilia, et al. Comportamiento del linfoma relacionado con VIH/SIDA en el Instituto "Pedro Kouri". Rev Cubana Med Trop v.58 n.3 Ciudad de la Habana sep-dic.2006
10. Navarro Fernando José Tomas Linfoma en Pacientes con Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana, Influencia de la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad en las características Clínicas Biológicas, La Respuesta al Tratamiento y la Supervivencia. [Tesis Doctoral] Facultad de medicina Universidad de Barcelona 2004

11. Navarro Fernando José, Ribera María José, Oriol Albert, Romeu Joan, Sirera Guillem, Xicoy Blanca et al, Favorable Impact of Virological Response to Highly Active Antiretroviral Therapy on Survival in Patients With AIDS- Related Lymphoma, Leukemia and Lymphoma, 2002 Vol 43 (9),pp 1837-1842
12. Osorio S. Guido, Montenegro Cristián, Linfomas Asociados A Infección Por Virus De Inmunodeficiencia En Un Complejo Hospitalario De La Región Metropolitana, Chile. Rev. Chil. 2007; 24 (2): 117-124
13. Ramzi S. Cotran, Vinay Kumar, Tucker Collins, Leucocitos, Ganglios Linfáticos, Bazo y Timo, / Trastornos de la Inmunidad Patología Estructural y Funcional. Sexta edición McGraw-Hill España 2000, Cáp. 7 Pág. 266, Cáp. 15 Pág. 704
14. Ray P, Antoine M, Mary-Krause M, Lebrette MG, Wislez M, Duvivier C, et al. AIDS-related primary pulmonary lymphoma. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:1221-9.)MEDLINE, 1980-2002
15. Socorras Bertha, del Valle Lazaro, Macias Consuelo. Sarcoma de Kaposi y Linfomas no Hodgkin asociados con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana Rev Cubana Hematología v.20 n.1 Ciudad de la Habana ene.-abr. 2004
16. Uriarte Juan, Hernández Gabriela, Tratamiento de pacientes con linfomas no Hodgkin asociados a SIDA: experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Gac. Méd. Méx v.142 n.2 México mar./abr. 2006

VIII ANEXO

Instrumento de Recolección de Datos

HOSPITAL GENERAL DE ENFERMEDADES INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL ZONA 9, JULIO 2005 – SEPTIEMBRE 2010

“INCIDENCIA DE LINFOMA NO HODKING ASOCIADO A SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA EN LOS PACIENTES INGRESADOS A LOS SERVICIOS DE ENCAMAMIENTO CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODKING ASOCIADO A SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA HUMANA”

Investigador _____

Numero de boleta _____

1. SEXO
Masculino _____ Femenino _____

2. EDAD _____

3. Diagnostico De Linfoma No Hodgkin Y Sida

Si _____

No _____

4. Si la respuesta al numeral 3 es si defina tipo histológico de Linfoma No Hodgkin y lugar anatómico

5. valor de Carga Viral al momento de diagnóstico de Linfoma no Hodgkin

6. Recuento de Cd4 al momento del diagnóstico de Linfoma no Hodgkin

7. Tratamiento Antirretroviral utilizado al momento del diagnóstico _____

VIII.ANEXO

Abreviaturas

3TC Lamivudina

AZT Zidovudina

DDI Didanosina

D4T Estavudina

EFV Efavirenz

INDI Indinavir

LNH linfoma no Hodgkin

LPSNC linfoma primario del sistema nervioso central

LR Lopinavir

NELFI Nelfinavir

RITO Ritonavir

SAQUI Saquinavir

SIDA Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida Humana

SNC Sistema Nervioso Central

TARGA Terapia Antirretroviral de gran Actividad

TARAE Terapia Antirretroviral de Alta Efectividad

VIH/SIDA Virus de inmunodeficiencia Humana/Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

IX. PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "Linfoma no Hodgkin asociado a Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida y su relación con Terapia de Gran Actividad TARGA" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala, lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.