

Manejo infectológico del paciente VIH (+) con Linfoma no Hodgkin

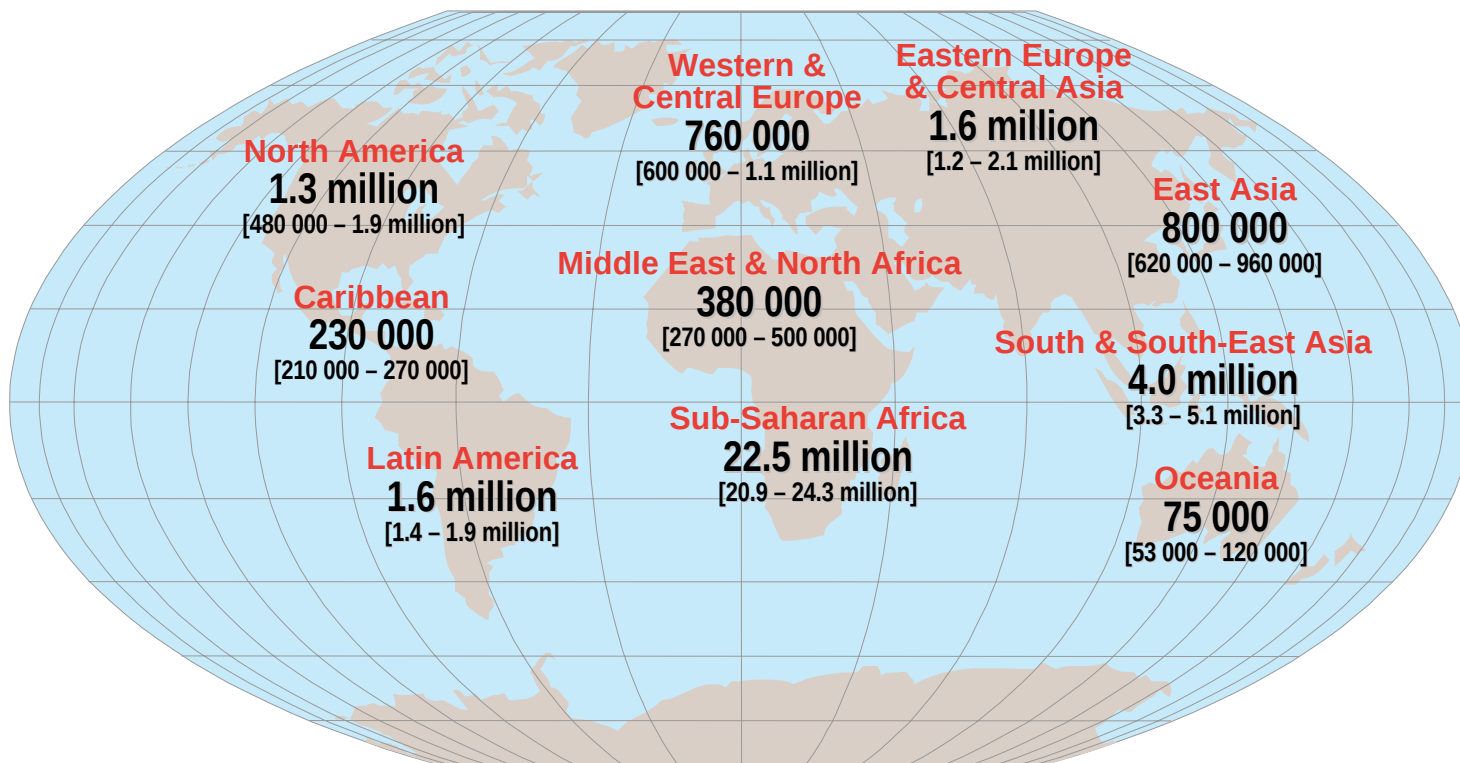


Dr. Carlos Pérez Cortés
Departamento de Medicina Interna
Programa de Enfermedades Infecciosas
Pontificia Universidad Católica de Chile
Jornadas Hematología 2009

Temario

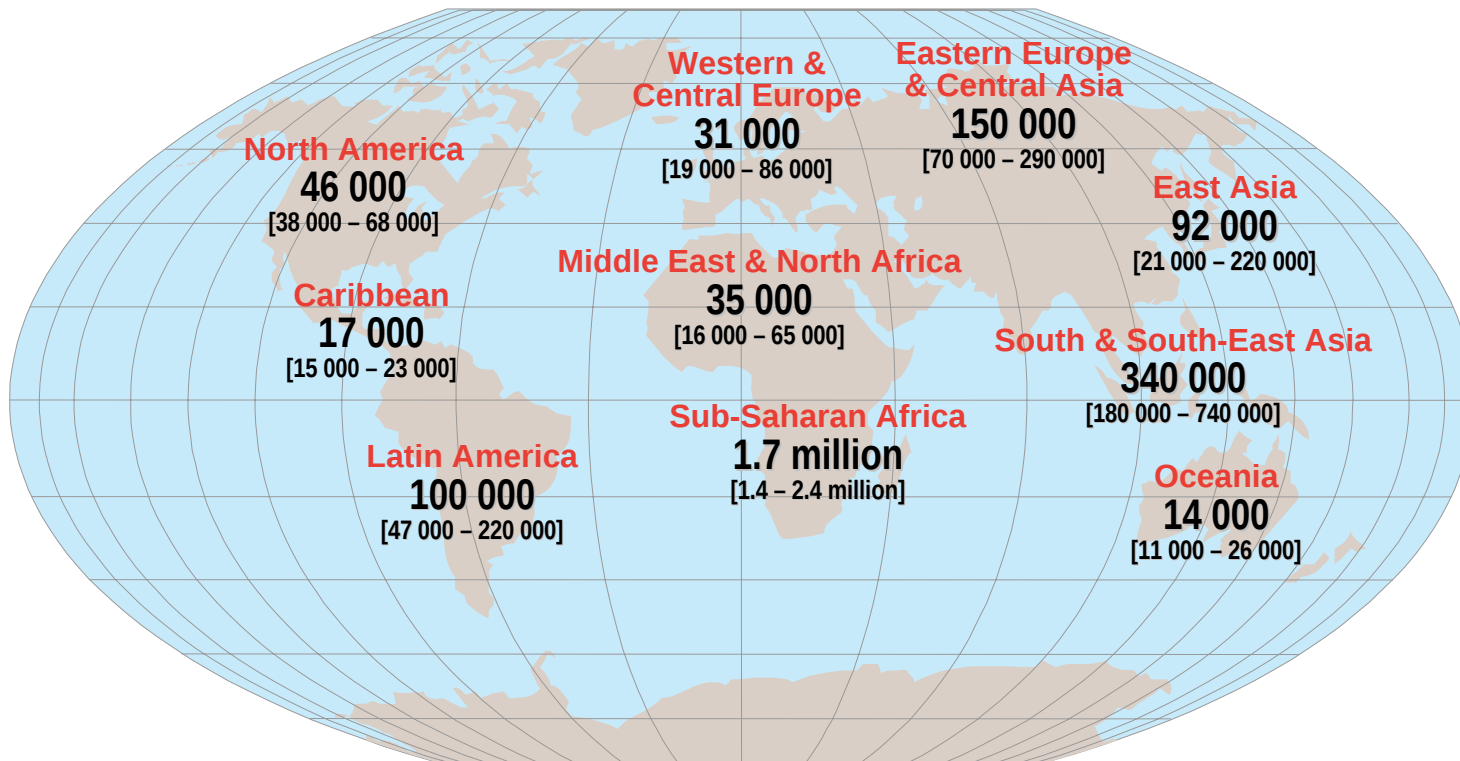
- Epidemiología, historia natural y respuesta al tratamiento de la infección por VIH/SIDA
- Linfoma no Hodgkin y VIH: Características generales, incidencia, clínica, respuesta al tratamiento, profilaxis infecciones oportunistas (IO).
- Conclusiones

Número estimado de adultos y niños viviendo con el VIH, diciembre 2007



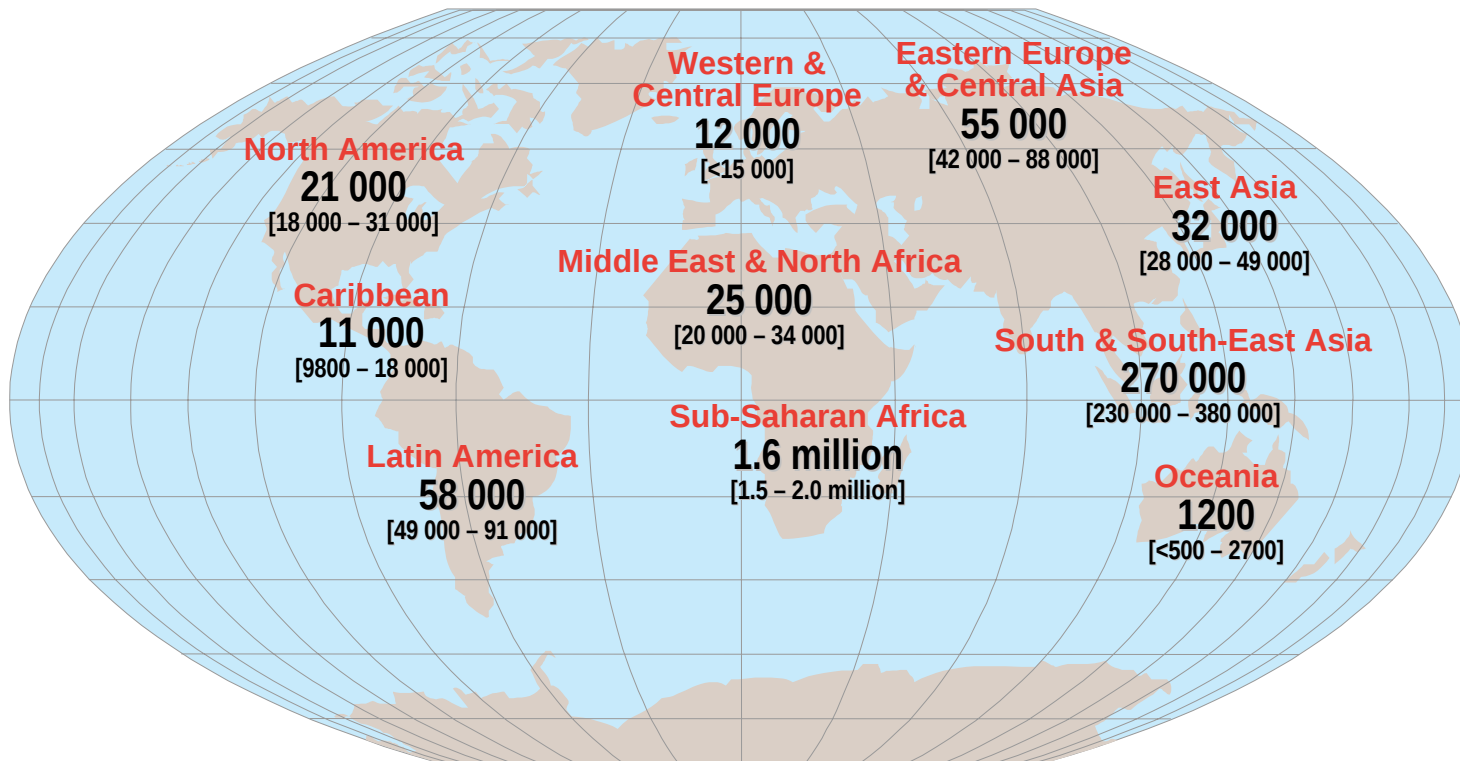
**Total: 33.2 (30.6 – 36.1) millones
(50 % mujeres)**

Número estimado de nuevos casos de infección por el VIH en adultos y niños, diciembre 2007



Total: 2.5 (1.8 – 4.1) millones

Número estimado de muertes por el VIH en adultos y niños, diciembre 2007

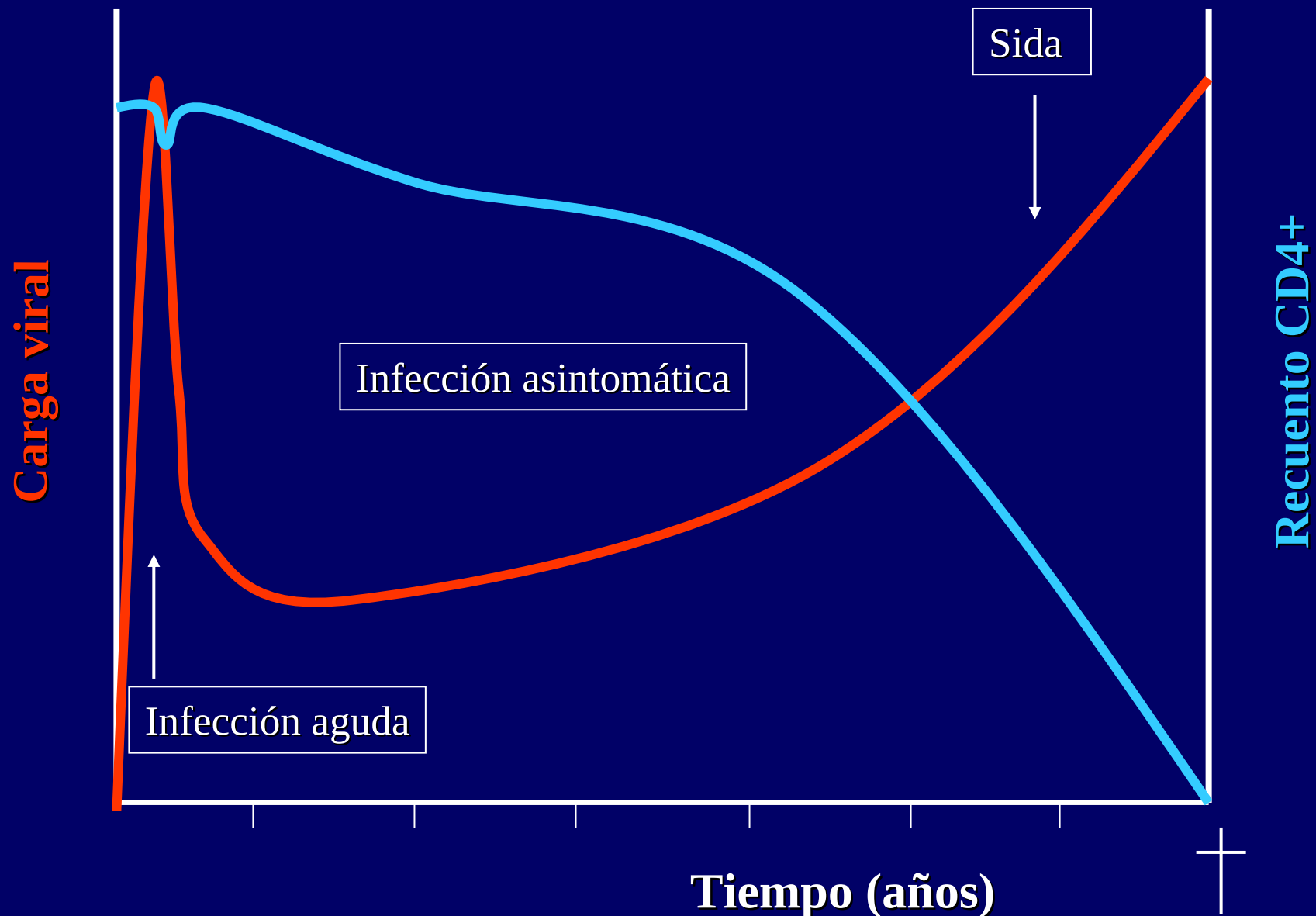


Total: 2.1 (1.9 – 2.4) millones

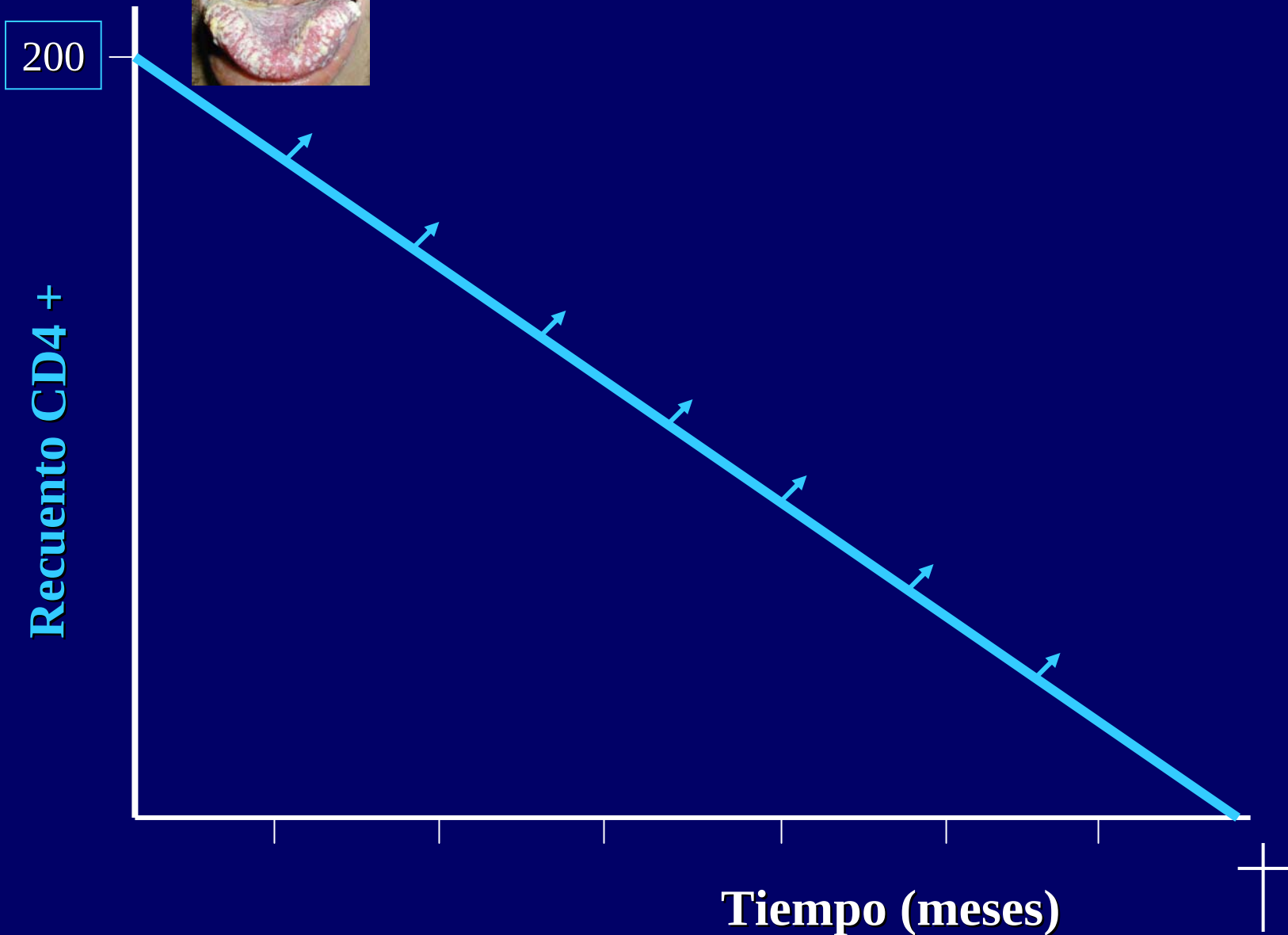
Infección por VIH en Chile (MINSAL Diciembre 2007)

- **Infecciones por VIH/SIDA notificadas desde 1984: 18.552**
- **Total de fallecidos desde 1984-2006: 5.710**
- **Distribución por sexo: 83 % hombres y 17 % mujeres (razón 5:1)**
- **Grupo etario con mayor número de casos 20 a 39 años, principal vía de transmisión sexual (92%, 58% homo/bisexual).**
- **Crecimiento anual 15 %**
- **Prevalencia estimada 0.2-0.3 % (alrededor de 40.000-50.000 infectados)**

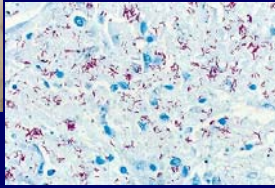
Historia natural infección por VIH



Historia natural infección por VIH



Historia natural infección por VIH



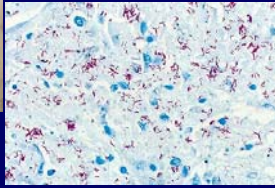
200

Recuento CD4 +

Tiempo (meses)



Historia natural infección por VIH



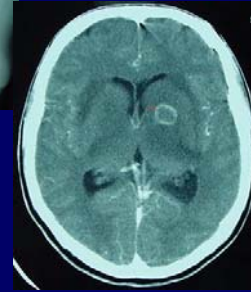
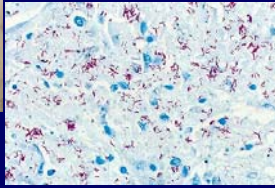
200

Recuento CD4 +

Tiempo (meses)



Historia natural infección por VIH



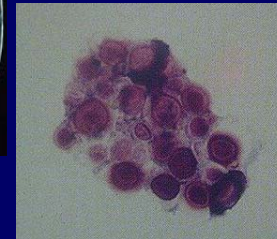
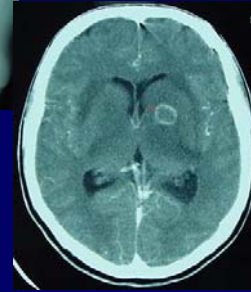
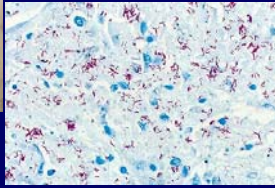
200

Recuento CD4 +

Tiempo (meses)



Historia natural infección por VIH

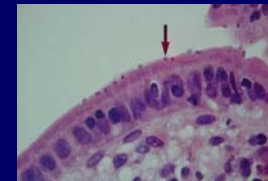
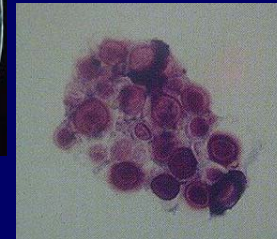
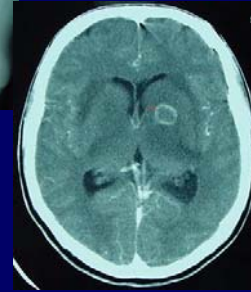
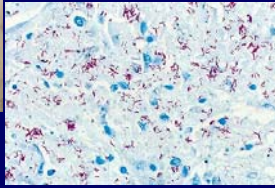


200

Recuento CD4 +

Tiempo (meses)

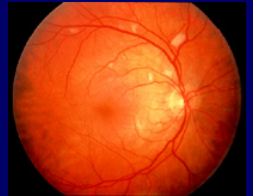
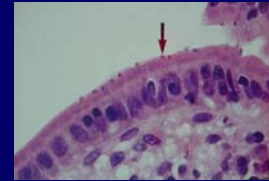
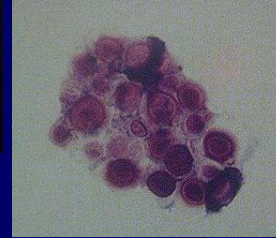
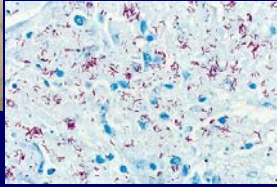
Historia natural infección por VIH



200

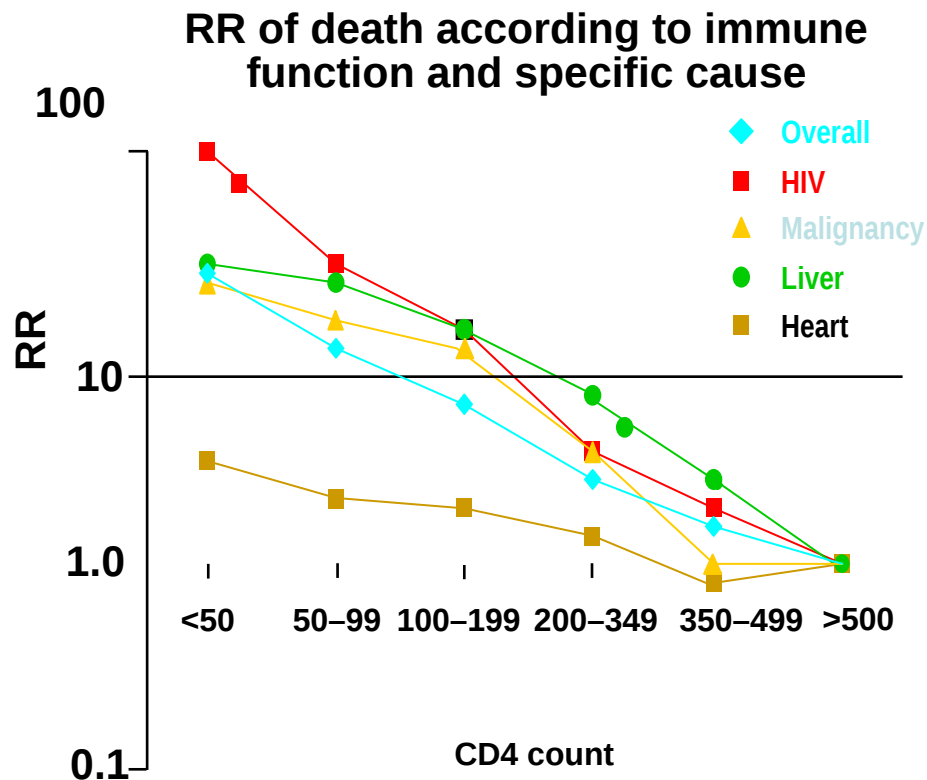
Recuento CD4 +

Tiempo (meses)



Estudio D:A:D: Recuento de CD4+ asociado con riesgo de muertes no relacionadas a VIH

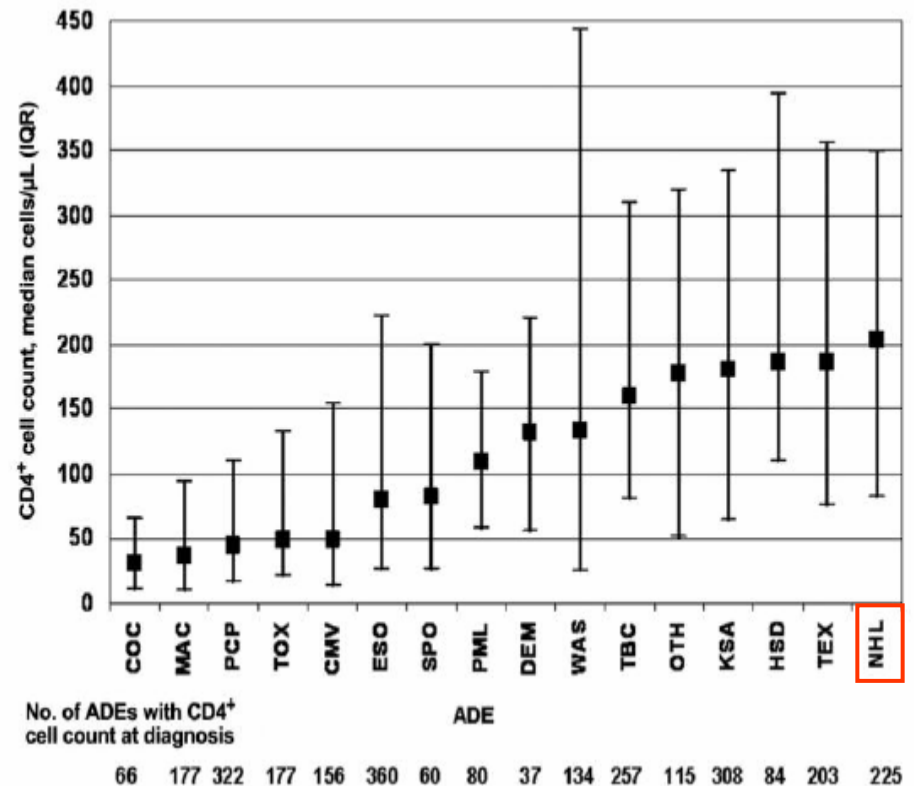
- >23,000 pacientes en Europa, Australia, USA
- 1248 (5.3%) muertes 2000–2004 (1.6/100 personas-año)
 - De estas, 82% en TAR
- Mortalidad relacionada y no relacionada a VIH* se asocia con depleción de CD4+



*Liver-related: Chronic viral hepatitis, liver failure (other); malignancy-related: malignancy, non-AIDS hepatitis; heart-related: MI, other CVD, other heart disease

Enfermedades oportunistas

- Análisis de cohorte de 31.620 pacientes en TAR.
- No todas las enfermedades oportunistas tienen el mismo impacto en el pronóstico de la infección por VIH en pacientes en TARV.



Enfermedades oportunistas

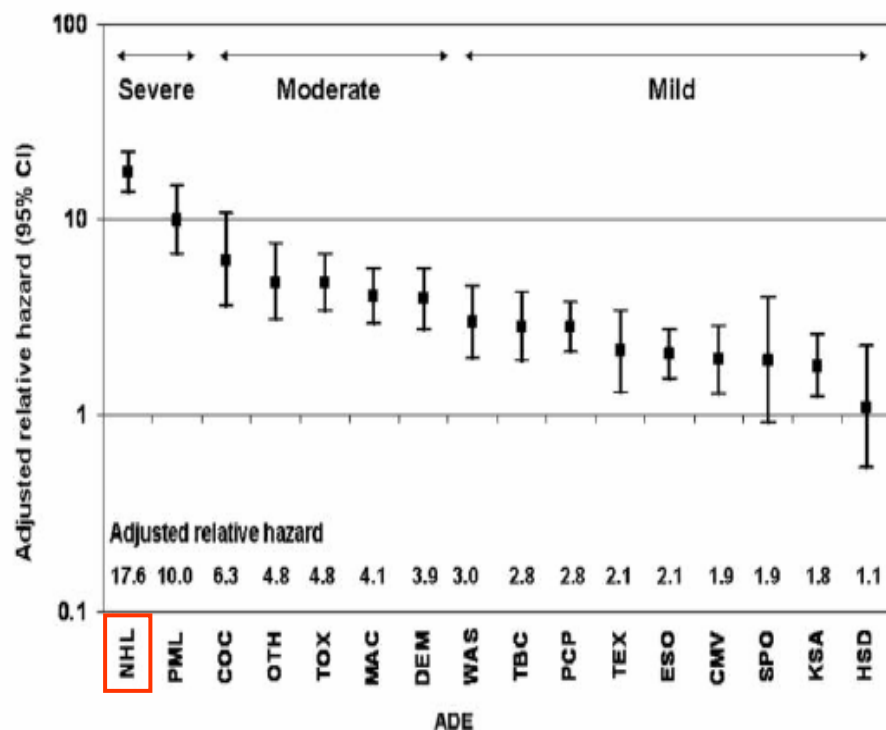
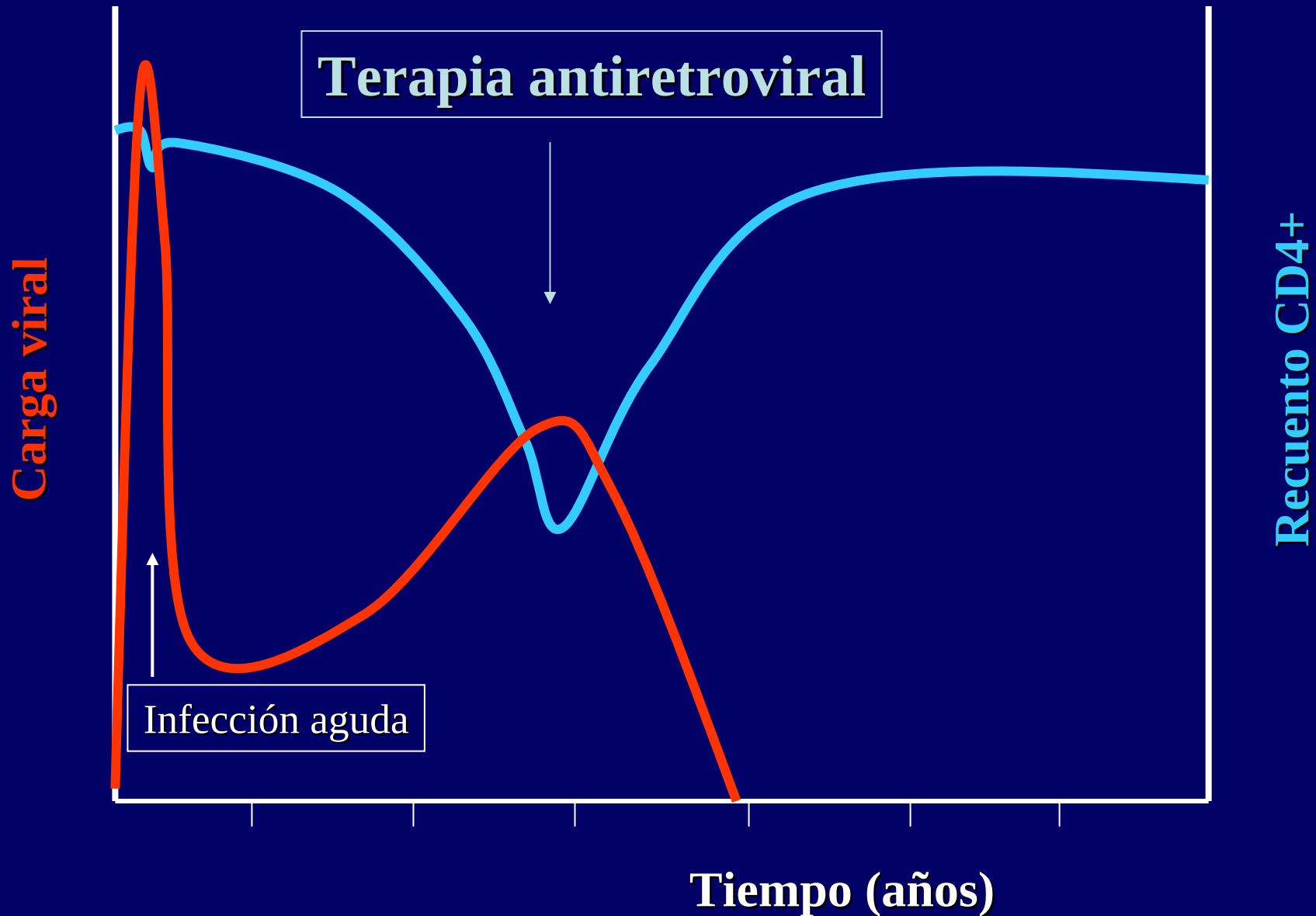


Table 2. Ranking and classification of AIDS-defining events (ADEs) according to severity (impact on subsequent mortality) in antiretroviral-naïve patients initiating combination antiretroviral therapy.

ADE	Median rank (2.5th and 97.5th percentiles)	ADE severity category
Non-Hodgkin's lymphoma	16 (15–16)	Severe
Progressive multifocal leukoencephalopathy	15 (13–16)	Severe
Cryptococcosis	14 (8–15)	Moderate
Cerebral toxoplasmosis	12 (6–14)	Moderate
Rare ADE ^a	12 (8–14)	Moderate
AIDS dementia complex	11 (6–14)	Moderate
Disseminated <i>Mycobacterium avium</i> disease	11 (6–14)	Moderate
HIV wasting syndrome	8 (2–13)	Mild
Pulmonary tuberculosis	7 (3–12)	Mild
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (carinii) pneumonia	7 (3–11)	Mild
Extrapulmonary tuberculosis	5 (1–10)	Mild
Esophageal candidiasis	5 (2–9)	Mild
Cryptosporidiosis	4 (1–12)	Mild
Cytomegalovirus infection	4 (1–9)	Mild
Kaposi sarcoma	3 (1–8)	Mild
Herpes simplex disease	1 (1–8)	Mild

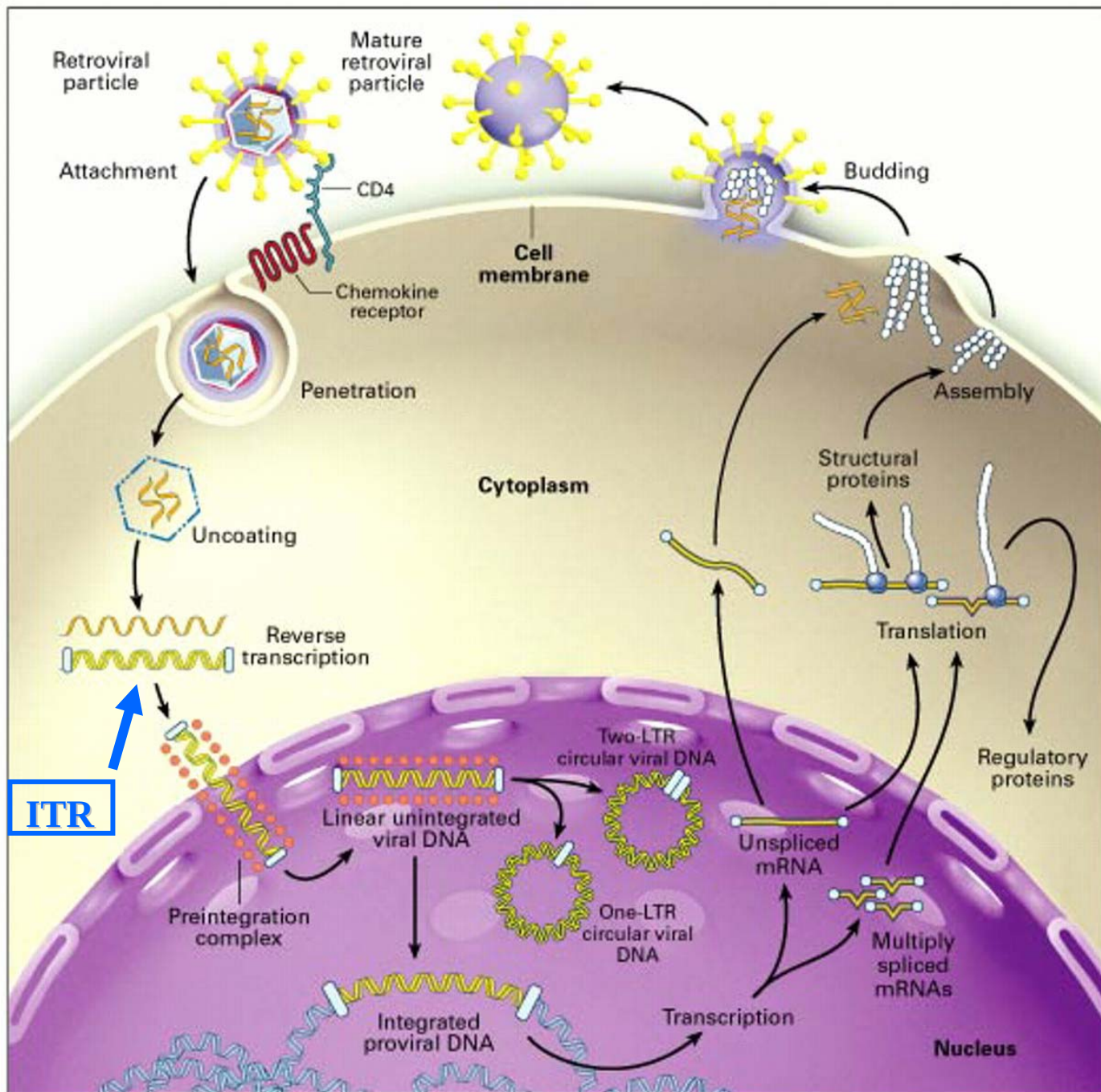
Infección por VIH: Tratamiento antiretroviral (TARV)

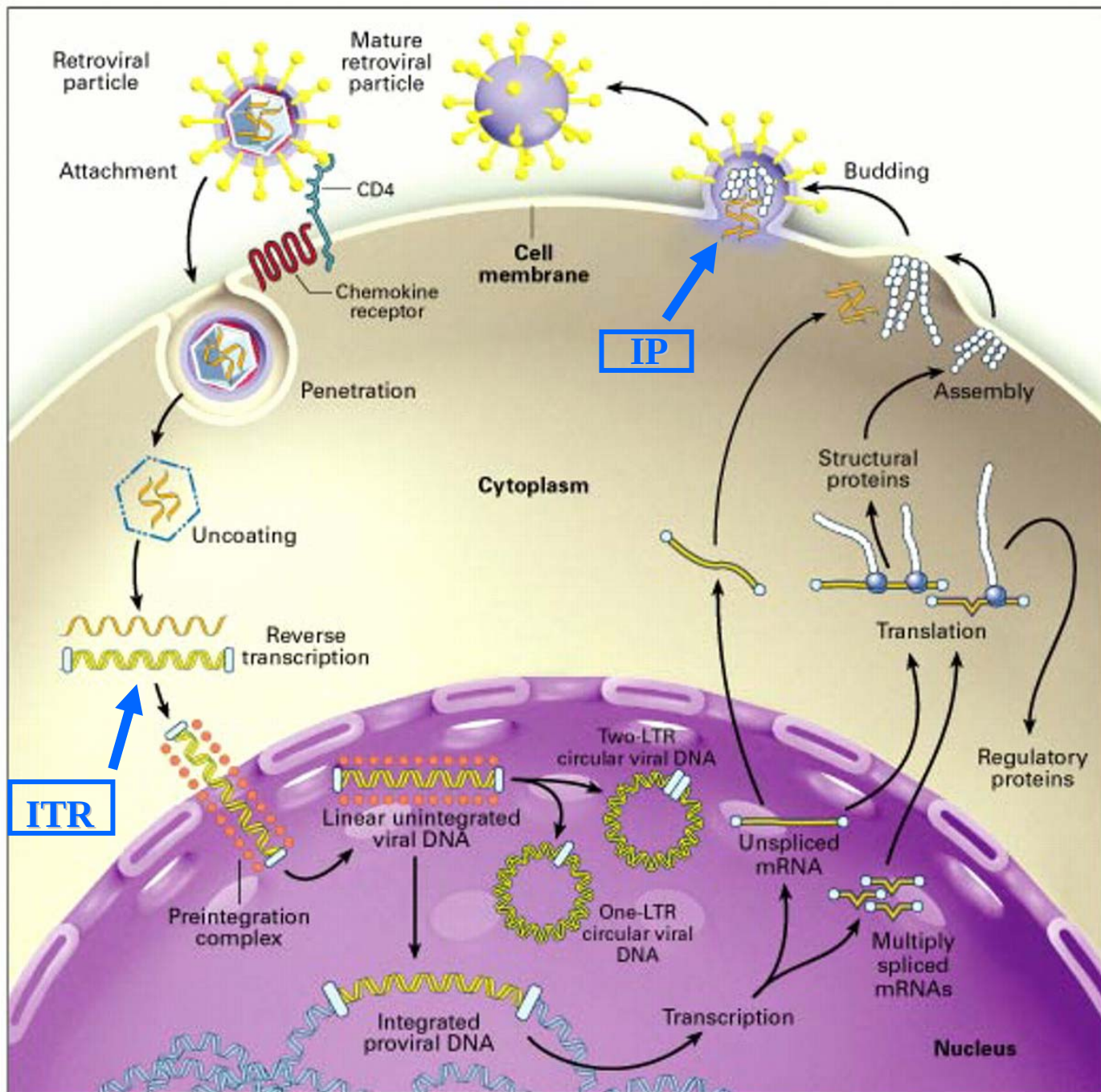
Infección por VIH y terapia antiretroviral

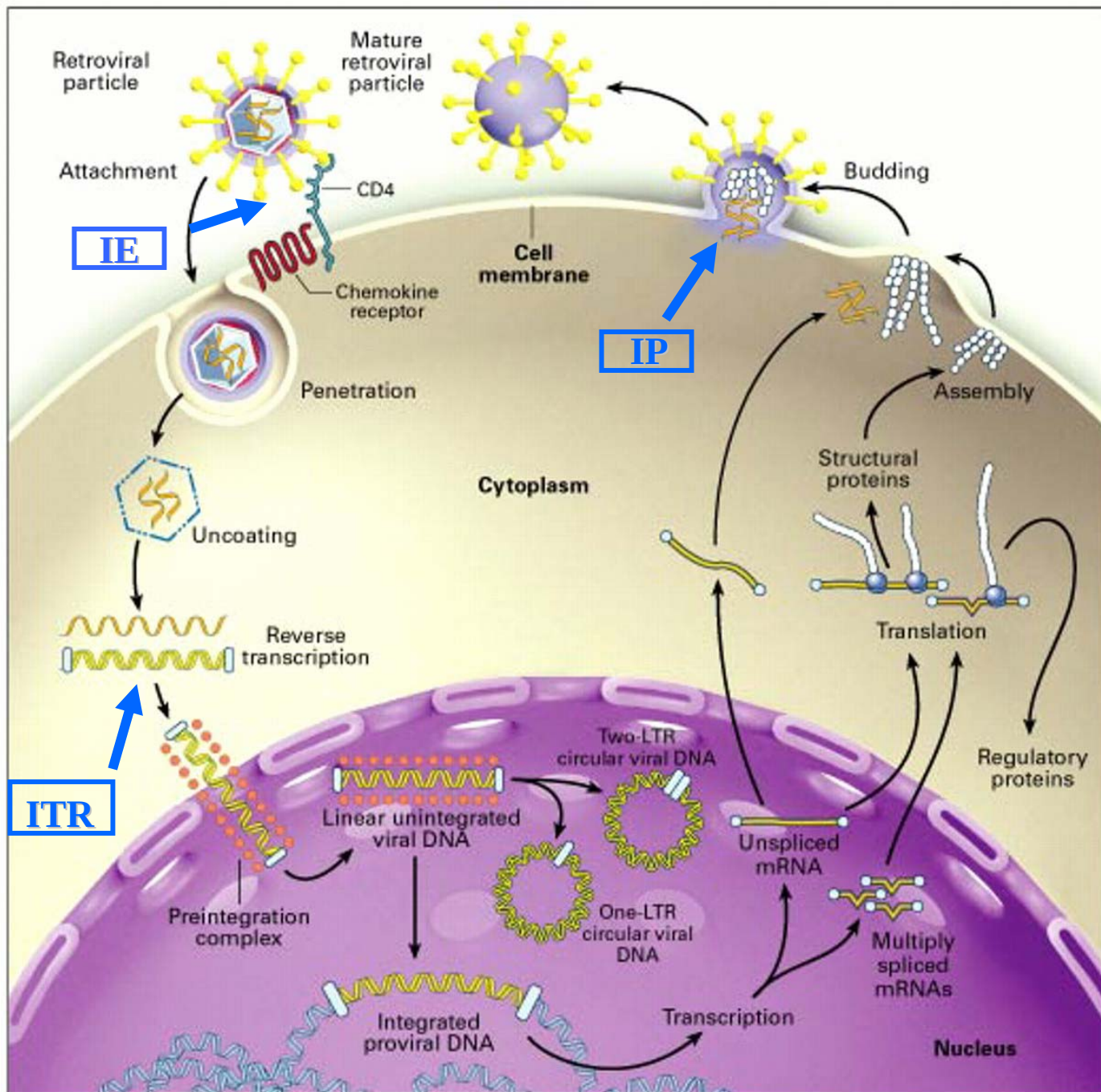


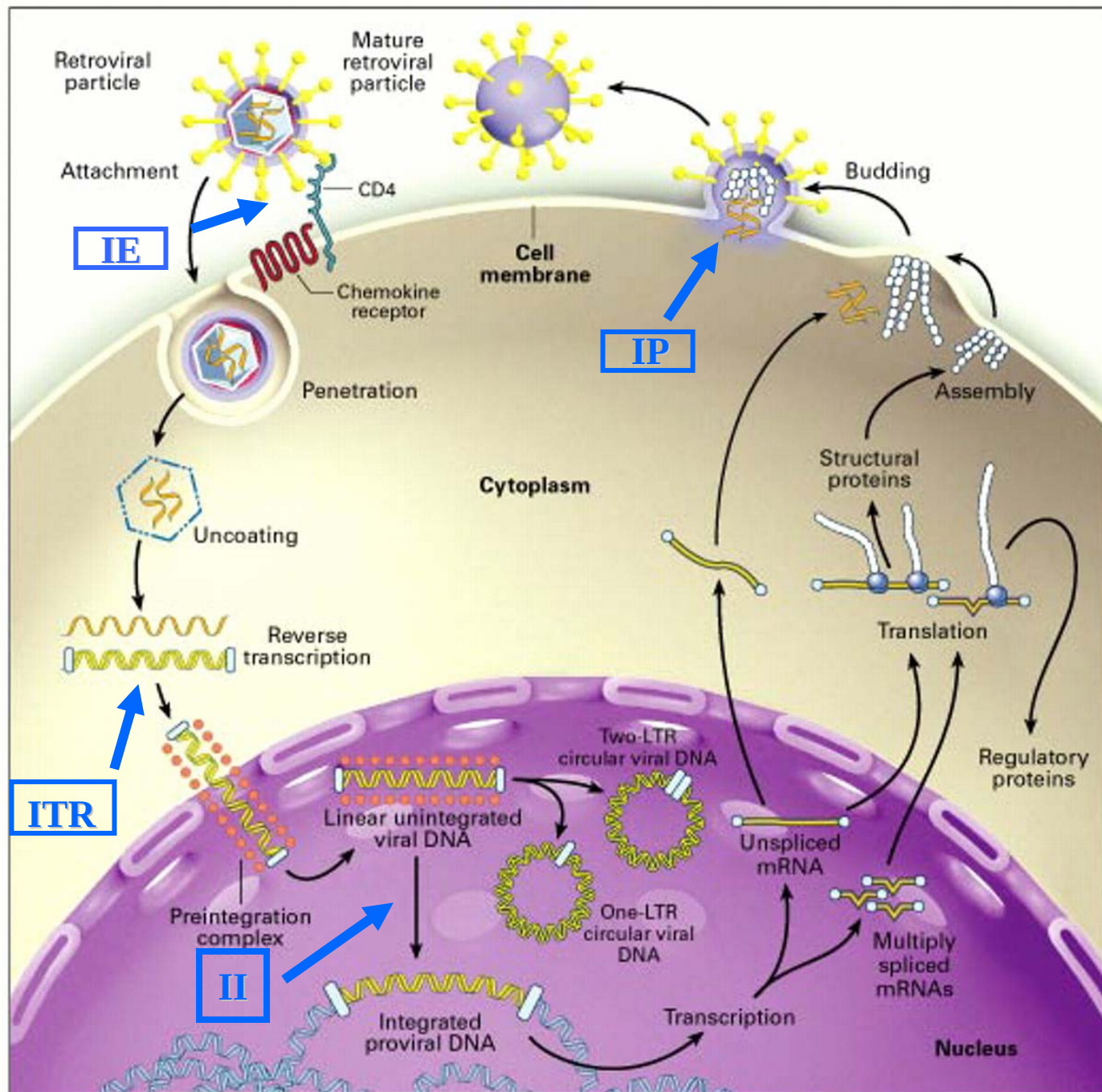
Tratamiento antiretroviral

- Inhibidores de la enzima transcriptasa reversa (ITR) nucleósidos y no nucleósidos
- Inhibidores de la enzima proteasa (IP)
- Inhibidores de entrada (IE): Antagonistas del receptor CCR5 e inhibidores de fusión
- Inhibidores de la enzima integrasa (II)









Tratamiento antiretroviral

ITR Nucleósidos:

- Zidovudina*
- Didanosina*
- Lamivudina
- Stavudina*
- Abacavir
- Emtricitabina

ITR no-Nucleósidos:

- Nevirapina
- Efavirenz
- Etravirina

ITR Nucleótidos:

- Tenofovir

* Riesgo de toxicidad mitocondrial y anemia/leucopenia (AZT)

Tratamiento antiretroviral

Inhibidores de Proteasa (IP):

- Ritonavir
- Indinavir
- Saquinavir
- Fosamprenavir
- Lopinavir
- Atazanavir
- Tipranavir
- Darunavir

Inhibidores de entrada Inhibidores de Fusión:

- Enfuvirtide

Antagonistas receptor CCR5

- Maraviroc

Inhibidores de Integrasa:

- Raltegravir

¿Cuándo iniciar TAR?

Guías Chilenas TAR

2005-2009 *

2005	2009
• Antecedente de enfermedad oportunista etapa C, con excepción de TBC pulmonar • Recuento de linfocitos CD4 < 200 céls/mm³ • Recuento de linfocitos CD4 entre 200 y 250 céls/mm³ con etapa B por candidiasis orofaríngea, diarrea crónica, fiebre prologada o baja de peso (menor de 10 kgs) y/o declinación de CD4 > 20 céls/mm³/mes y/o carga viral > 100.000 copias/mL	• Enfermedad oportunista etapa C, incluyendo TBC pulmonar, independientemente de recuento de CD4 • Pacientes asintomáticos o en etapa B con recuento de linfocitos CD4 < 350 céls/mm³ • Otras condiciones: Nefropatía asociada a VIH, co-infección con Hepatitis B, embarazo.

* Pendiente aprobación por MINSAL

¿Con qué iniciar TAR?

Guías Chilenas TAR

2005-2009*

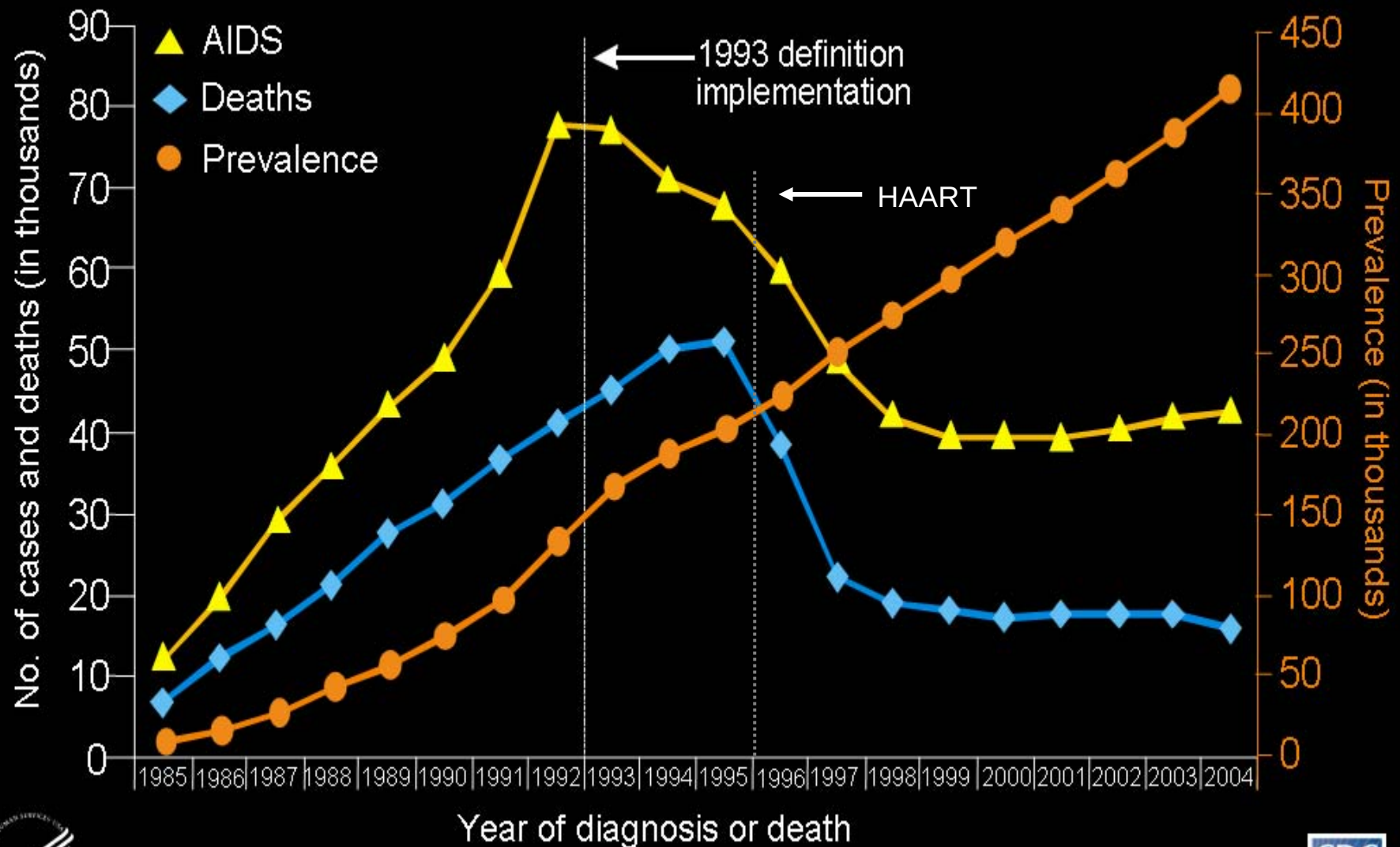
2005	2009
• ZDV+3TC • + • EFV Alternativa: • DDI en reemplazo de ZDV en pacientes con anemia o neutropenia basales o que requieran ganciclovir o quimioterapia • NVP en reemplazo de EFV en patología psiquiátrica grave o mujeres en edad fértil sin uso de método anticonceptivo • LPV/r en reemplazo de EFV en Sarcoma de Kaposi agresivo	• ZDV+3TC, ABC[§]+3TC o TDF[¶]+3TC/FTC • + • EFV • o • ATV/r o FPV/r o LPV/r • Evitar EFV en mujeres en edad fértil sin método anticonceptivo, pacientes con patología psiquiátrica grave • En pacientes con riesgo CV evitar uso de IP reforzados. Alternativa EFV, NVP o ATV

* Pendiente aprobación MINSAL

§ Previa determinación de HLA-B*5701

¶ TDF+ FTC en co infección HBV

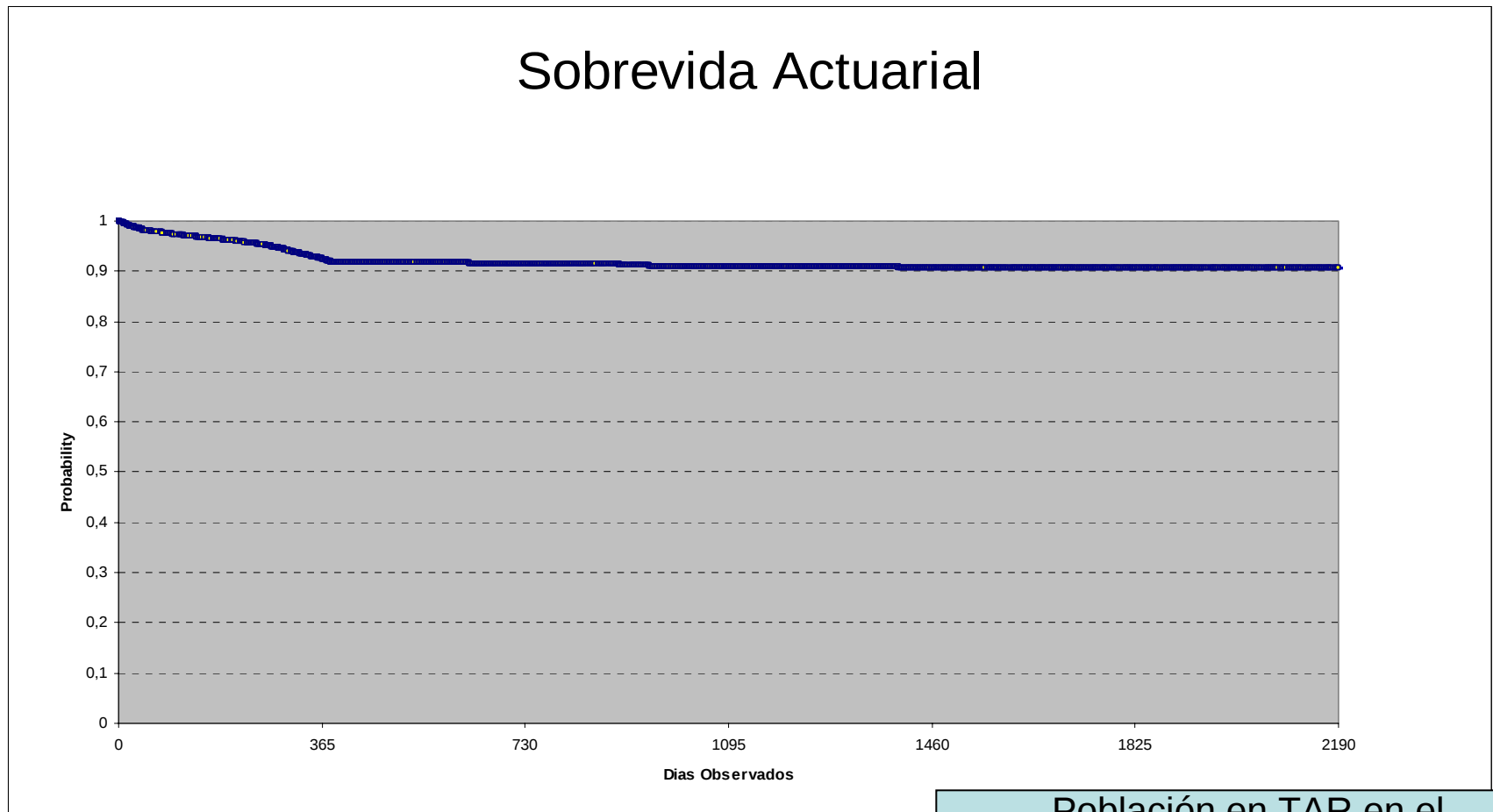
AIDS Cases, Deaths, and Persons Living with AIDS, 1985-2004, United States



Note. Data have been adjusted for reporting delays.



Sobrevida de pacientes en TARV de la cohorte SIDA chile



Población en TAR en el
sistema público 2008: 8.760
Sobrevida a 6 años: 90%

Linfoma no Hodgkin (LNH) e infección por VIH

LNH y VIH

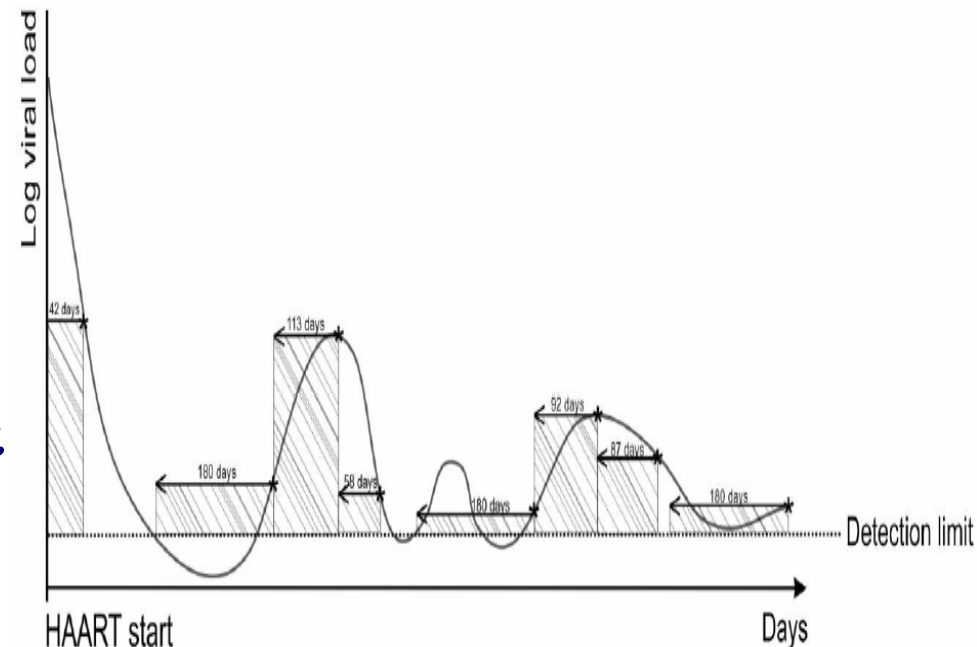
- LNH descrito asociado a VIH desde inicios de la epidemia
 - Incidencia >100 veces vs población general
 - LPSNC > 1.000 veces vs población general
 - 2do cáncer en frecuencia en infectados con VIH
 - 3% de patología indicadora de SIDA
- Más frecuente en hombres
- Asociado a infección por EBV y VHH-8
- Los más diagnosticados
 - Linfoma Difuso de células B grandes (LDCBG)
 - Linfoma Burkitt

LNH y VIH

- Factores de Riesgo para desarrollo LNH
 - Edad avanzada
 - Bajos recuentos de CD4+
 - Cargas virales elevadas
- Factores de mal pronóstico
 - Etapa IV
 - Karnofsky < 70%
 - CD4+ < 100 cel/mm³
 - LDH elevada
 - Infección oportunista previa

Cumulative HIV Viremia during Highly Active Antiretroviral Therapy Is a Strong Predictor of AIDS-Related Lymphoma

- Estudio en cohorte Alemana de 6.022 pacientes con infección por VIH en TARV.
- Se estudió efecto de viremia acumulativa en desarrollo de linfoma.



Cumulative HIV Viremia during Highly Active Antiretroviral Therapy Is a Strong Predictor of AIDS-Related Lymphoma *Zeufaly A et al. JID 2009;200:79-87*

Table 2. Cox proportional hazards model for all incident AIDS-related lymphomas ($n = 66$) and cases of incident *Candida* esophagitis ($n = 138$).

Risk factor	All AIDS-related lymphomas				<i>Candida</i> esophagitis, multivariable model	
	Univariate model		Multivariable model		HR (95% CI)	<i>P</i>
	HR (95% CI)	<i>P</i>	HR (95% CI)	<i>P</i>		
Age at baseline ^a	1.43 (1.16–1.76)	<.001	1.42 (1.15–1.75)	.001	...	...
Sex, male	2.78 (1.12–7.14)	.03	...	...	...	...
Transmission risk among MSM ^b	1.44 (0.87–2.39)	.16	...	...	...	...
Germany as origin ^c	1.37 (0.72–2.62)	.34	...	...	...	...
AIDS-defining illness before HAART initiation	2.78 (1.71–4.51)	<.001	...	...	...	...
ART naive at HAART initiation ^d	0.94 (0.57–1.55)	.81	...	...	...	...
HAART initiation on or after 1 Jan 2001 ^e	0.91 (0.51–1.62)	.75	...	...	...	...
Follow-up time receiving HAART, % ^f	1.06 (0.95–1.19)	.23	...	...	0.86 (0.81–0.91)	<.001
CD4 T cell count, cells/ μ L						
Nadir of <200 before HAART initiation ^g	5.91 (2.51–13.91)	<.001	...	...	...	...
Latest			...	...	...	...
<200 ^h	19.19 (6.76–54.48)	<.001	8.16 (3.90–17.10)	<.001	7.64 (4.74–12.29)	<.001
201–350 ^h	10.35 (3.57–30.06)	<.001	5.21 (2.46–11.03)	<.001	2.38 (1.39–4.05)	.01
351–500 ^h	2.60 (0.73–9.21)	.14	...	...	...	...
Latest viral load, copies/mL						
500–10,000 ⁱ	0.84 (0.30–2.34)	.73	...	...	2.05 (1.15–3.65)	.01
10,001–100,000 ⁱ	3.14 (1.67–5.90)	<.001	...	...	1.96 (1.11–3.48)	.02
>100,000 ⁱ	5.60 (2.86–10.97)	<.001	...	...	6.27 (3.69–10.64)	<.001
Cumulative HIV viremia ^j	2.17 (1.66–2.85)	<.001	1.67 (1.27–2.20)	<.001	1.11 (0.91–1.36)	.30

LNH y VIH: Incidencia

- De 2.675 casos LNH Chile, 75 VIH+ (2,8%)

GES Linfoma > 15 años, MINSAL 2005

- Datos en Chile

- Publicaciones

- Hospital Lucio Córdoba

- 14 casos entre 2.162 pacientes: **0,65%**

- Osorio G et al Rev Chil Infectol 2007; 24: 117-24*

- Fundación Arriarán

- 3 casos entre 466 pacientes: **0,64%**

- Wolff M et al Rev méd Chile 2001, 129:886-94.*

- PUC

- 9 casos en 480 pacientes: **1,8%**

LNH y VIH:

¿Cambios en la incidencia?

- Disminución de la incidencia en la era TARV

Incidencia anual por 1000 pers/año (IC 95%)	Pre TAR 1988-1995	TAR 1996-2000
LNH global	29,6 (26,8 - 32,6)	6,5 (5,4 – 7,7)
LNH sistémico	21,2 (18,8 – 23,8)	5,4 (4,4 – 6,5)
LPSNC	8,4 (6,9 – 10)	1,1 (0,7 – 1,7)

Diamon C et al, Cancer 2006; 106: 128-35

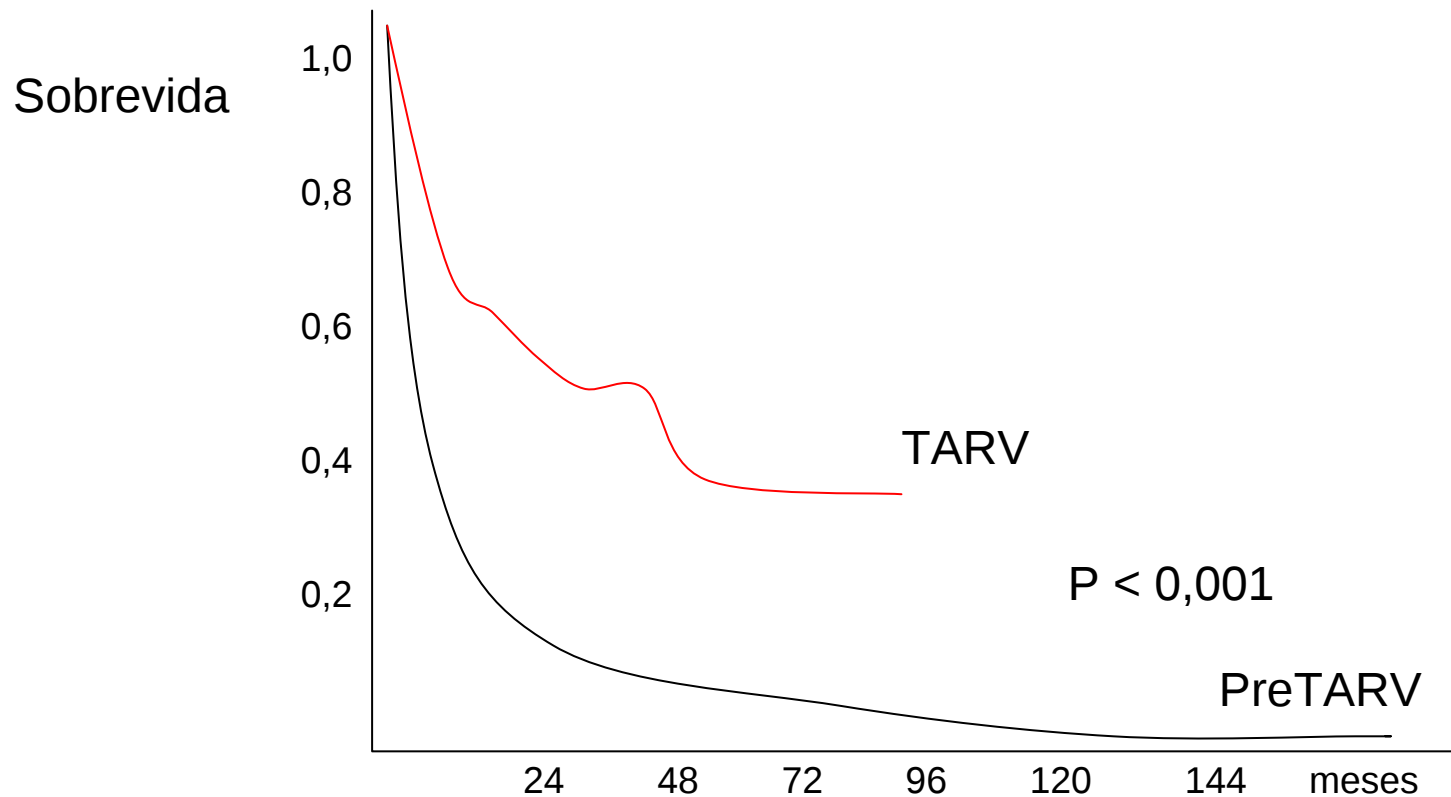
LNH y VIH: Cuadro clínico

- Frecuentemente a su diagnóstico los pacientes presentan:
 - enfermedad avanzada,
 - síntomas B
 - compromiso medular/leptomeníngeo
 - Se pueden presentar localizaciones atípicas

LNH y VIH: Cuadro clínico

- Cuando sospechar?
 - A todo paciente con LNH se debe ofrecer test VIH
 - Personas con infección por VIH con
 - adenopatías en sitios inhabituales para linfadenopatía persistente,
 - anemia inexplicada,
 - hepato-esplenomegalia,
 - síntomas B,
 - LDH elevada
 - Síntomas localizadores: gastrointestinales, neurológicos, derrames pleurales/pericárdicos

LNH y VIH: Mejoría del pronóstico en la era TARV



Diamon C et al, Cancer 2006; 106: 128-35

Transplante de precursores hematopoyéticos (TPH) y VIH

- Existen buenos resultados con TPH autólogo.
- Selección de pacientes:
 - Deben estar recibiendo TARV (evitar Zidovudina por efecto mielosupresor), con buena respuesta virológica e idealmente recuento CD4 + > 100 céls/mm³.
 - Frecuentemente deben discontinuar transitoriamente TAR durante TPH.
 - Es frecuente el uso de G-CSF

TPH autólogo en Linfoma y VIH (European Bone Marrow Transplantation working party registry- EBMT)

Table 1. Patients and ASCT Features

Characteristic	No.	%
Non-Hodgkin's lymphoma	50	73.5
Histologic subgroup		
Diffuse large B-cell	31	63.3
Burkitt's/Burkitt's-like	8	16.3
Plasmablastic	4	8.2
Anaplastic large T-cell	3	6.1
Peripheral T-cell	3	6.1
Ann Arbor stage at diagnosis > II	40	82*
IPI at diagnosis > 2 (except Burkitt's)	18	50*
Hodgkin's disease	18	26.5
Histologic subgroup		
Lymphoid depletion	1	5.6
Mixed cellularity	8	44.4
Nodular sclerosis	3	16.7
Unknown	6	33.3
Ann Arbor stage at diagnosis > II	11	61
Disease status at ASCT		
CR	35	51
CR1	16	23.5
Partial remission/chemotherapy-sensitive relapse	25	37
Primary induction failure/chemotherapy-resistant relapse	8	12
Conditioning		
BEAM and variants	65	95.5
Total body irradiation-based regimens	3	4.5

Abbreviations: ASCT, peripheral-blood autologous stem-cell transplantation; IPI, International Prognostic Index; CR, complete remission; CR1, first complete remission; BEAM, carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan conditioning regimen.

*Percentage calculated over the number of patients with these data reported.

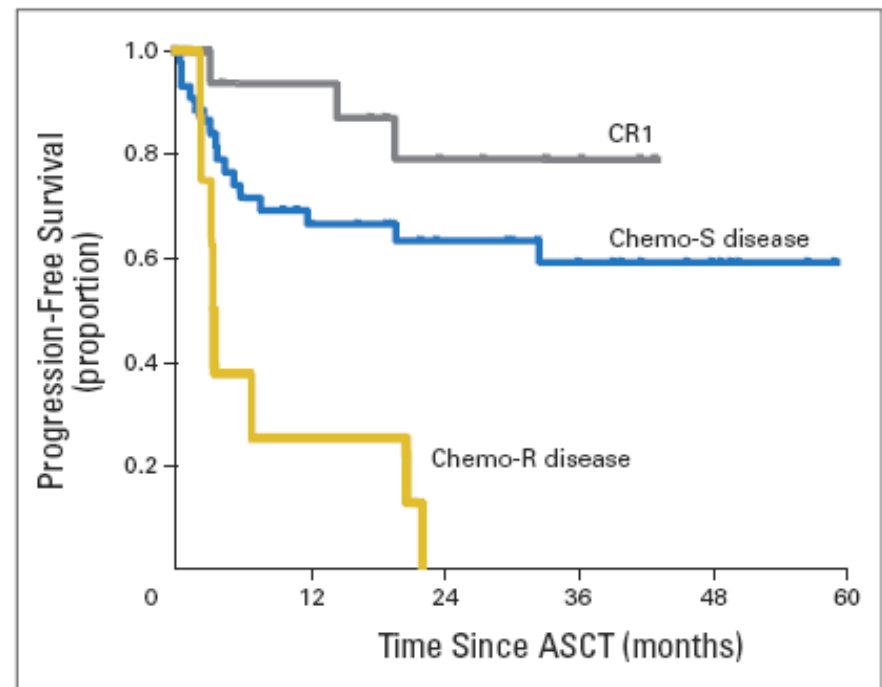
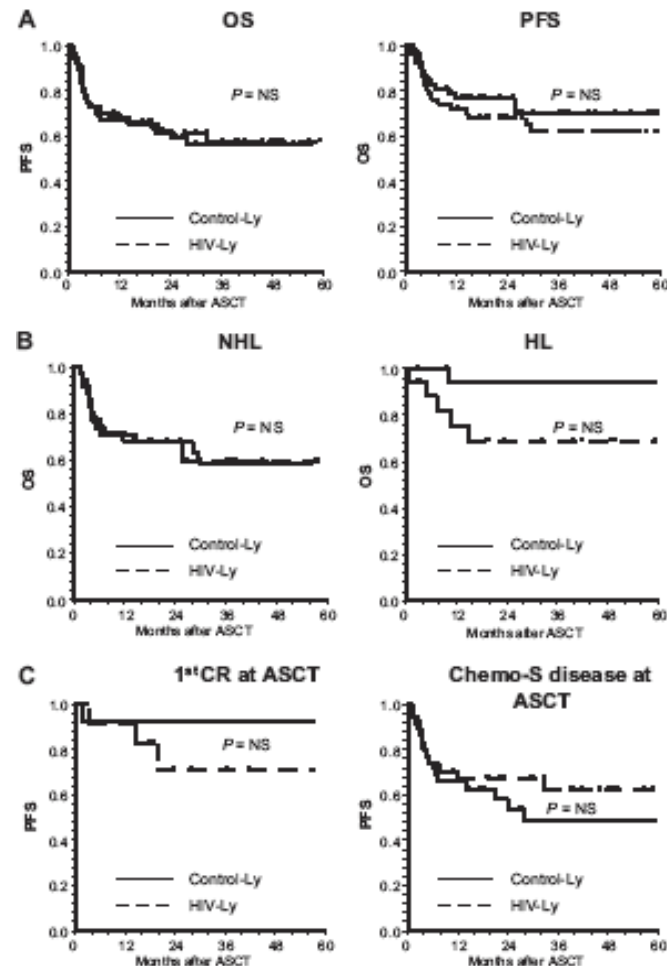


Fig 2. Progression-free survival by disease status at peripheral-blood autologous stem-cell transplantation (ASCT). CR1, first complete remission; Chemo-S disease, complete remission more than 1, chemotherapy-sensitive relapse, or partial remission; Chemo-R disease, primary refractory or chemotherapy-resistant relapse.

TPH en Linfoma: Sobrevida en VIH (+) versus VIH (-)

- Pacientes VIH (+) en TAR versus pacientes VIH (-) con LH y LNH (EBMT)
- Incidencia de recaída, sobrevida global y sobrevida libre de progresión similares en ambos grupos



LNH y VIH:

Terapia antiretroviral

- Todo paciente debe recibir TARV
- Evitar AZT
 - riesgos de mayor mielosupresión
- Evitar tres nRTI
 - Menor potencia
- Precaución con Didanosina
 - Mayor riesgo de neurotoxicidad en QMT con alcaloides vinka
- Alternativas seguras y potentes
 - Tenofovir+Emtricitabina+Efavirenz
 - Abacavir+Lamivudina+Efavirenz

LNH y VIH: Profilaxis de IO

- Se mantienen recomendaciones generales, pero probablemente todos aquellos que reciban QMT deberían recibir profilaxis para *P. jirovecii* (PCP)
- QMT intensificada
 - Profilaxis PCP: Cotrimoxazol
 - Profilaxis MAC: Azitromicina
 - Profilaxis *Candida*: Fluconazol
 - Profilaxis Herpes simplex: Aciclovir
 - G-CSF

Conclusiones

- La infección por VIH es una epidemia creciente en el mundo
- El advenimiento de la TARV ha disminuido considerablemente la morbilidad y mortalidad de los pacientes con infección por VIH
- El LNH sigue siendo una neoplasia frecuente en estos pacientes
- Los resultados del tratamiento de LNH en pacientes infectados con VIH en TARV exitosa son similares a los de la población VIH (-)

¡Muchas gracias!