



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**RELACIÓN CLÍNICA DE POLIMORFISMO
C3435T EN BIOPSIA LÍQUIDA DE
PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE
CÉLULAS B GRANDES**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

B I Ó L O G A

P R E S E N T A:

YASMÍN BERENICE CHÁVEZ VÁZQUEZ



**DIRECTOR DE TESIS:
DRA. IRMA OLARTE CARRILLO**

Ciudad Universitaria, CDMX, 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

1. Datos del alumno
Chávez
Vázquez
Yasmín Berenice
5572028548
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Ciencias
Biología
315108365
2. Datos del tutor
Dra.
Irma
Olarte
Carrillo
3. Datos del sinodal 1
Dra.
Mayra Dinorah
Álvarez
Santos
4. Datos del sinodal 2
Dra.
Floria Josefina
Lizárraga
Sánchez
5. Datos del sinodal 3
Dra.
Sylvia Patricia
Garza
Manero
6. Datos del sinodal 4
M. en C.
Rafael
Cerón
Maldonado
7. Datos del trabajo escrito
Relación clínica de polimorfismo C3435T en biopsia líquida de pacientes
con linfoma difuso de células B grandes
67p
2024

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a mis padres *María Guadalupe Vázquez* y *César Chávez*, por permitirme tener una educación universitaria, gracias por todo su apoyo, ánimo y amor incondicional que a pesar de todo están para mí.

A mi hermano *Alan Chávez*, gracias por tus palabras de aliento, consejos y comprensión, por ser mi compañero y amigo de vida, aunque no te lo digo muy seguido te amo.

A mis abuelitos *Enrique Vázquez*, *Martha Cruz*, *Estela Juárez* y *Norberto Chávez*, agradezco poder compartir tiempo con ustedes, son muy preciados para mí, los amo.

A *Diego García*, gracias infinitas por todo tu amor, paciencia, tolerancia, ayuda y comprensión a lo largo de la carrera y en el proceso de este escrito, sabes cuanto te amo, gracias por ser parte de mi vida y por creer en mí, aunque yo no lo haga.

A mi *Polly* por tu compañía y alegrar cada uno de mis días.

También quisiera agradecer a la *Dra. Irma Olarte* por darme la oportunidad de tener mi primer acercamiento a un laboratorio, gracias por confiar en mí y permitirme realizar mi estancia y posteriormente la realización de mi tesis. Al *Dr. Adolfo*, *QFB. Anel*, *Dra. Ivet*, *BQD. Adrián* y *M. en C. Rafael*, por su paciencia y por transmitirme sus conocimientos y consejos, agradezco que sean un grupo de trabajo tan amigable y empático que hicieron mi estancia en el laboratorio de lo más bonito.

Agradezco a mis compañeras *QFB Lorena* y *Cinthia*, gracias chicas por convertirse en mis amigas y cómplices, hicieron que ese año en el laboratorio fuera aún más bonito y divertido, las quiero.

Por último, agradezco a los pacientes incluidos en este trabajo por su cooperación y disposición.

Dedicatoria

Este trabajo es dedicado a mis padres, *María Guadalupe Vázquez* y *César Chávez* por ser mi soporte, alegría, sustento y apoyo a lo largo de mi vida.

Gracias por su amor, por no rendirse y salir adelante sobre todas las cosas, son mi ejemplo de esfuerzo, los amo y los admiro, sin ustedes la conclusión de mis estudios de licenciatura no sería posible.

ÍNDICE GENERAL

1	Resumen.....	1
2	Introducción	2
2.1	Linfoma Difuso de Células B Grandes	2
2.1.1	Clasificación	3
2.1.2	Etiología	4
2.1.3	Epidemiología.....	6
2.1.4	Rasgos clínicos	6
2.1.5	Pruebas diagnósticas	7
2.1.6	Factores pronósticos	12
2.1.7	Tratamiento	12
2.1.8	Evaluación de respuesta al tratamiento	16
2.2	Multi resistencia a drogas (MDR).....	18
2.2.1	Transportadores ABC	18
2.3	Polimorfismos	21
2.3.1	SNP C3435T	22
3	Justificación	24
4	Objetivos.....	25
4.1	Objetivo general	25
4.2	Objetivos particulares	25
5	Hipótesis	25
6	Diseño experimental	26
6.1	Población de estudio	26
6.1.1	Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	26
6.2	Variables de estudio	26
6.2.1	Variable independiente	26
6.2.2	Variables dependientes	26
6.3	Tamaño de muestra.....	28
7	Metodología	28
7.1	Material biológico.....	28
7.2	Separación de células mononucleares por gradiente de densidad	28
7.3	Extracción de DNA de pacientes con LDCBG e individuos sanos.....	28
7.4	Concentración, calidad e integridad del DNA.....	29
7.5	Genotipificación del polimorfismo C3435T	29

8	Resultados	30
8.1	Caracterización clínico-patológica de pacientes con diagnóstico de LDCBG	30
8.2	Análisis de integridad del material genético extraído	34
8.3	Identificación de polimorfismo C3435T	35
8.4	Correlación clínica	37
9	Discusión	43
10	Conclusiones	48
11	Literatura citada	49

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Clasificación del Linfoma Difuso de Células B Grandes	3
Tabla 2.	Escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).....	7
Tabla 3.	Sistema de estadificación Ann Arbor modificada por Costwold	11
Tabla 4.	Índice Internacional Revisado (R-IPI)	12
Tabla 5.	Esquema de quimioterapia R-CHOP en Hospital General de México.....	13
Tabla 6.	Distribución de fármacos en un ciclo de quimioterapia esquema R-CHOP.....	13
Tabla 7.	Clasificación Deauville	17
Tabla 8.	Sustratos de la glicoproteína P.....	21
Tabla 9.	Variables de estudio.....	27
Tabla 10.	Características clínicas de pacientes con LDCBG (n=79)	33
Tabla 11.	Diferencia de frecuencias genóticas y alélicas en donadores sanos y pacientes con LDCBG	37
Tabla 12.	Relación clínica con genotipos en pacientes con LDCBG	38
Tabla 13.	Relación clínica modelo dominante (CC vs CT-TT).....	40
Tabla 14.	Relación clínica modelo recesivo (TT vs CT-CC)	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Morfología de ganglio linfático.....	3
Figura 2. Subtipos de LDCBG y anomalías genéticas asociadas a cada subtipo	5
Figura 3. Adenomegalia de ganglios linfáticos en zona de cuello	7
Figura 4. Algoritmo de Hans	9
Figura 5. Representación esquemática del sistema de estadificación Ann Arbor modificada por Cotswold.....	11
Figura 6. Estructura de Rituximab.....	14
Figura 7. Genes implicados en la farmacodinámica de doxorubicina.....	15
Figura 9. Estructura general de transportador ABC	19
Figura 10. Estructura de glicoproteína P	20
Figura 11. SNPs en glicoproteína P	23
Figura 12. Determinación de integridad de DNA de pacientes	35
Figura 13. Determinación de integridad de DNA de donadores sanos	35
Figura 14. Plot de discriminación alélica	36

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Características generales	30
Gráfico 2. Características clínicas.....	31
Gráfico 3. Características clínicas al diagnóstico	32
Gráfico 4. Respuesta al régimen R-CHOP.....	33
Gráfico 4. Frecuencias genotípicas y alélicas	36

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ABC	ATP- binding cassette
CG	Centro Germinal
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
LDCBG	Linfoma Difuso de Células B Grandes
LDH	Lactato deshidrogenasa
No CG	No Centro Germinal
PET	Tomografía de Emisión de Positrones
R- CHOP	Rituximab-Ciclofosfamida Hidroxidaunorrubicina Oncovin Prednisona
R-IPi	Índice Pronóstico Internacional Revisado
SNP	Single-nucleotide polymorphism

1 Resumen

El Linfoma Difuso de Células B Grandes (LDCBG) es una neoplasia heterogénea de células B. El esquema de quimioterapia de primera línea para pacientes con esta neoplasia corresponde a R-CHOP (Rituximab-Ciclofosfamida Hidroxidaunorrubicina Oncovin Prednisona), con el cual más del 50% tienen respuesta completa. Sin embargo, entre el 30-40% no responde adecuadamente. Uno de los mecanismos implicados es la multi resistencia a drogas, donde la glicoproteína P codificada por el gen *ABCB1* tiene un papel fundamental en el eflujo de fármacos. Se han identificado diversos polimorfismos dentro de la secuencia, siendo uno de los más estudiados C3435T por su relación clínica con distintas neoplasias. En el caso de LDCBG, su relación con respuesta al tratamiento y variables clínicas ha sido poco estudiada y los estudios se han enfocado sólo en población asiática. Por tal motivo, en el presente trabajo se determinó la relación del polimorfismo C3435T con la respuesta al tratamiento y características clínicas en pacientes con LDCBG tratados con R-CHOP.

Se realizó extracción de DNA y ensayo de genotipificación por sonda TaqMan en 80 donadores sanos y 79 pacientes con LDCBG, las frecuencias genotípicas y alélicas de ambos grupos no presentaron diferencias significativas. No se encontró relación entre C3435T y variables clínicas, incluida la respuesta al tratamiento, a excepción de subtipo ($p=0.026$). Al realizar el modelo dominante (CC vs TT/CT) se obtuvo que el 71.4% de los pacientes subtipo No Centro Germinal presentaron genotipo CC. Distintos autores han reportado que el subtipo tiene relevancia pronóstica, donde aquellos pacientes con subtipo No Centro Germinal tienen menor supervivencia global y libre de evento, que aquellos de subtipo Centro Germinal. Lo cual sugiere que el genotipo CC puede ser asociado a un mal pronóstico en pacientes subtipo No Centro Germinal.

2 Introducción

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud el cáncer corresponde a un grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento descontrolado de células anormales que se pueden originar en cualquier parte del cuerpo e invadir otras partes adyacentes u órganos. En el año 2022 se registraron aproximadamente 10 millones de muertes debidas al cáncer, siendo una de las principales causas de muerte en el mundo (OMS, 2023).

Existen diferentes tipos de cáncer dependiendo del órgano o tejido del cual se origina. De acuerdo al tipo de tejido se nombran de la siguiente forma: sarcomas se originan de tejido conectivo, carcinomas de células epiteliales, leucemias de tejido hematopoyético y linfomas de tejido linfático (NIH, 2016; Guerrero, 2000).

Aproximadamente el 90% de los linfomas corresponden a Linfomas no Hodgkin, de los cuales el Linfoma Difuso de Células B grandes (LDCBG) tiene una gran relevancia clínica por ser uno de los más agresivos y el más común, conformando entre el 30 al 40% del total de Linfomas no Hodgkin a nivel mundial (Mugnaini & Ghosh, 2016).

2.1 Linfoma Difuso de Células B Grandes

El LDCBG es una neoplasia con comportamiento heterogéneo que afecta células B. Se caracteriza por presentar células con patrón de crecimiento difuso, que afecta la estructura total o parcial de los ganglios linfáticos reemplazándola por células linfoides con alta proliferación, núcleo grande (doble de tamaño de un linfocito pequeño) y citoplasma basófilo (Figura 1) (Padala & Kallam, 2022; Martelli *et al*, 2013).

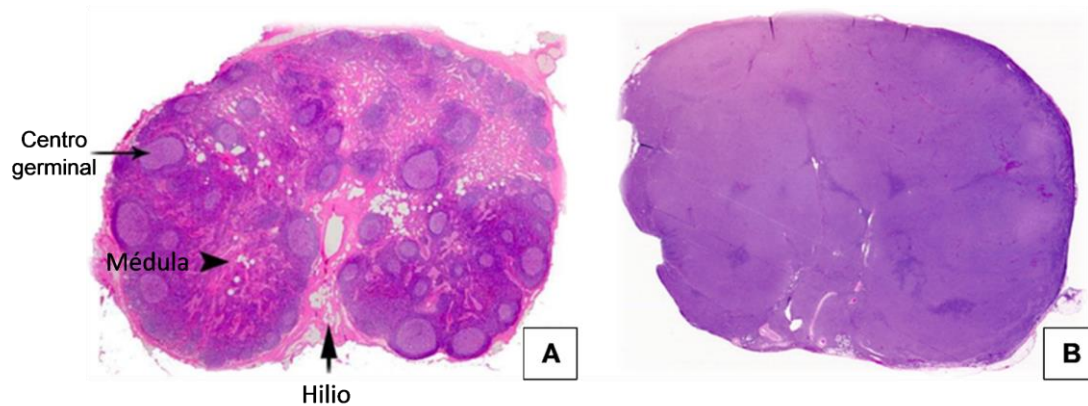


Figura 1. Morfología de ganglio linfático Tinción hematoxilina-eosina de corte histológico. A) ganglio linfático normal, con estructuras bien diferenciadas: centro germinal, médula (región interna) e hilio (donde se conectan el vaso linfático eferente, vena y arteria) y. B) ganglio linfático afectado por LDCBG, estructura completamente dañada.

(Tomado y modificado de Bakhshi & Georgel, 2020)

2.1.1 Clasificación

De acuerdo con la clasificación de tumores hemato-linfoides de la Organización Mundial de la Salud (2022) se considera que los LDCBG son entidades clínico-patológicas heterogéneas que, considerando sus características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas, y moleculares se clasifican acorde a la Tabla 1 (Alaggio *et al*, 2022).

Tabla 1. Clasificación del Linfoma Difuso de Células B Grandes

(Tomado y modificado de Alaggio *et al*, 2022)

Linfomas de Células B Grandes
Linfoma Difuso de Células B Grandes no especificado (NOS)
Linfoma de células B Grandes rico en células T/ histiocitos
Linfoma Difuso de Células B Grandes /Linfoma de células B de alto grado con reordenamientos en MYC y BCL2
Linfoma de Células B Grandes ALK positivo
Linfoma de Células B Grandes con reordenamiento IRF4
Linfoma de Células B de alto grado con aberraciones 11q

Granulomatosis linfomatoide
Linfoma Difuso de Células B Grandes positivo para EBV
Linfoma de Células B grandes asociado a fibrina
Linfoma de Células B grandes asociado a sobrecarga de líquidos
Linfoma plasmablástico
Linfoma primario de células B grandes de sitios inmunes privilegiados
Linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes, tipo pierna
Linfoma intravascular de células B grandes
Linfoma mediastínico primario de células B grandes
Linfoma de la zona gris del mediastino
Linfoma de Células B de alto grado, NOS

2.1.2 Etiología

Regularmente el LDCBG se origina *de novo*, también puede originarse por progresión de otros linfomas, como el linfoma folicular, linfoma de linfocitos pequeños o inclusive a partir de leucemia linfocítica crónica. A pesar de que su causa es desconocida, se reconocen factores predisponentes como la inmunodeficiencia congénita o hereditaria, donde se ha encontrado asociación con diferentes trastornos y síndromes inmunológicos (síndrome linfoproliferativo autoinmune, agammaglobulinemia de tipo suizo, entre otros) e inmunodeficiencia adquirida. Así mismo, un factor de riesgo importante asociado con el desarrollo de LDCBG es la infección por el virus Epstein-Barr (Martelli *et al*, 2013; Tarantul, 2006; Shannon *et al*, 2017).

Con el análisis de expresión génica (Gene expression profiling, GEP) se han logrado identificar dos subtipos principales de LDCBG con patrones de expresión génica dependientes de su célula de origen y con distinto comportamiento clínico: el LDCBG-CG (provenientes de la zona clara del Centro Germinal) y LDCBG-CBA (Célula B Activada) originado posterior a la diferenciación en centro germinal, así como un subtipo intermedio con fenotipo inclasificable (Figura 2). A lo largo de la maduración de linfocitos B en el centro germinal existen dos mecanismos

principales de daño genético, que conducen a linfomagénesis y se encuentran relacionados con la remodelación de DNA de inmunoglobulina: traslocaciones cromosómicas (conducen a la expresión desregulada de proteínas) e hipermutación somática aberrante (mecanismo de daño genético que conduce a la acumulación de múltiples mutaciones) (Rosenwald, 2003; Pasqualucci & Dalla, 2018).

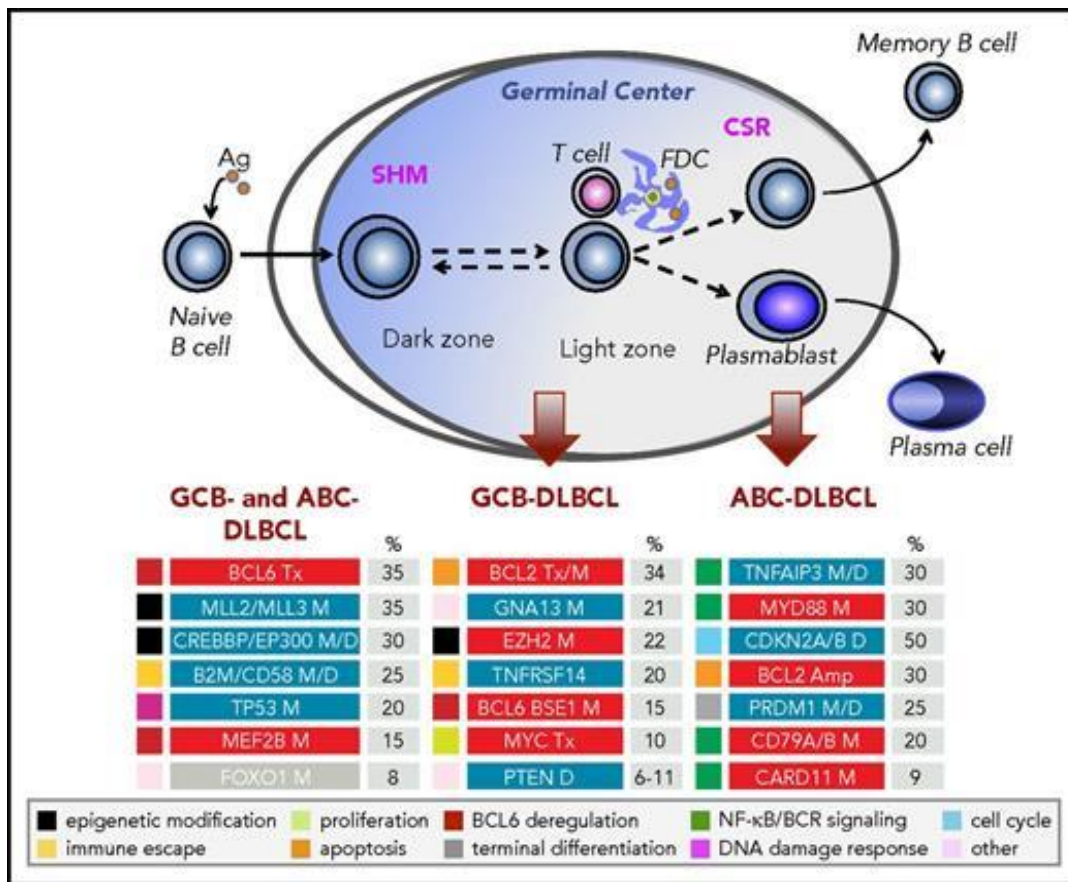


Figura 2. Subtipos de LDCBG y anomalías genéticas asociadas a cada subtipo.

Se muestra la etapa de diferenciación en la que se encuentra la célula B y las anomalías genéticas que se dan dependiendo de la etapa de diferenciación en la que se encuentra.

(Tomada de Pasqualucci & Dalla, 2018)

Entre las principales anomalías genéticas en la linfomagénesis se encuentran: la inactivación y mutación de las metil transferasa KMT2D y EZH2 respectivamente; la inactivación de acetil transferasa CREBBP/EP300; desregulación de la actividad del represor transcripcional BCL6., la ausencia de expresión del Complejo Mayor de

Histocompatibilidad clase I, comprometido en la vigilancia inmunológica mediada por linfocitos T. Además de la mutación del factor transcripcional FOXO1, que participa en la maduración de linfocitos B y se expresa en la zona oscura del centro germinal. Así como la translocación cromosomal de BCL2 y MYC, dos factores de transcripción implicados en la regulación de apoptosis y crecimiento celular, respectivamente y en la activación constitutiva de NF-κB (Pasqualucci & Dalla, 2018; Basso & Dalla, 2015).

2.1.3 Epidemiología

El LDCBG conforma entre el 30 al 40% de Linfomas no Hodgkin en el mundo. A pesar de que en México no hay un registro actualizado de la tasa de incidencia de LDCBG, de acuerdo con Hernández *et al* (2021) constituyó el linfoma de célula B más frecuente (63.9%), de los casos registrados de Linfoma no Hodgkin del año 2008 a 2016.

Generalmente la edad media de diagnóstico es de 65 años. Sin embargo, el espectro de edad es amplio y también puede presentarse en niños y adultos jóvenes. La incidencia de LDCBG se encuentra fuertemente relacionada con la edad, a partir de los 50 años aumenta gradualmente conforme los años de edad y suele presentarse en mayor porcentaje en hombres que en mujeres (Sehn & Salles, 2021; Serra *et al*, 2019).

2.1.4 Rasgos clínicos

El progreso del LDCBG es muy rápido y agresivo, por lo que al momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes suelen presentar adenomegalias de crecimiento progresivo e indoloro en axilas, cuello o región inguinal e inclusive en zonas extranodales como el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal, principalmente en estómago (Figura 3). A su vez algunos pacientes con enfermedad avanzada pueden presentar síntomas B, los cuales comprenden sudoración

nocturna (diaforesis), fiebre (>38°C) y pérdida de peso corporal (>10%) (Jaime & Gómez, 2015)



Figura 3. Adenomegalia de ganglios linfáticos en zona de cuello. Nótese el incremento de volumen en la zona del cuello.

(Tomada de Serra *et al*, 2019)

2.1.5 Pruebas diagnósticas

2.1.5.1 Exploración física

Al momento del diagnóstico se realiza una evaluación del estado funcional del paciente por medio de la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), la cual comprende 6 grados (0 a 5) que aumentan de acuerdo con la capacidad de movilidad y actividad que puede realizar un individuo por sí mismo. Siendo ECOG 0 movilidad normal y ECOG 5 muerte (Tabla 2) (Pérez & Acevedo, 2014).

Tabla 2. Escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

(Tomada y modificada de Pérez y Acevedo, 2014)

Grado	Estado funcional
0	Completamente activo, capaz de realizar actividades previas a la enfermedad sin restricción.
1	Restringido en actividad extenuante pero ambulatorio, capaz de realizar trabajo liviano.

2	Ambulatorio (>50% de las horas que está despierto y capaz de autocuidado, pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo.
3	Capaz de autocuidado limitado, se mantiene postrado en cama más del 50% de las horas que está despierto.
4	Completamente discapacitado, incapaz de autocuidado. Totalmente confinado en cama o silla.
5	Muerte

2.1.5.2 Exámenes de laboratorio

Los exámenes de laboratorio utilizados en la detección de LDCBG corresponden a: biometría hemática, serología de virus de inmunodeficiencia humana, así como hepatitis B y C, química sanguínea, niveles de β -2 microglobulina y lactato deshidrogenasa (LDH). Los últimos dos constituyen marcadores pronósticos en linfomas indolentes que proporcionan información sobre la carga tumoral. Regularmente los niveles de estos dos marcadores en pacientes con LDCBG se encuentran por arriba del valor normal debido a la hiperactividad celular (IMSS, 2009; Serna, 2011; Aranda, 2010).

2.1.5.3 Biopsia

El procedimiento principal en el diagnóstico de LDCBG es la biopsia ganglionar, donde toma una porción del ganglio afectado a la que se le realiza un estudio histopatológico y de inmunohistoquímica. A partir de estos estudios se pueden diferenciar dos subtipos de LDCBG, dependientes de los antígenos presentes en las células utilizando el Algoritmo de Hans (Li *et al*, 2018; Basquiera *et al*, 2013).

El Algoritmo de Hans, es el más aceptado y utilizado internacionalmente en la práctica clínica debido a la alta concordancia que presenta con el “Gene expression profiling” (~70%) en la identificación de los dos subtipos, centro germinal (CG) y no centro germinal (no CG) y también debido a su simplicidad, ya que toma en cuenta

la presencia de pocos marcadores, como lo son: CD10, BCL-6 y MUM1 (Figura 4) (Castañeda *et al*, 2017).

CD10 es una endopeptidasa dependiente de zinc, que inactiva péptidos de señalización. Su expresión es transitoria durante la maduración de linfocitos B, siendo específica en etapas tempranas de progenitores linfoides. Sugiriendo su papel en la diferenciación y desarrollo de estas células (Mishra *et al*, 2016).

BCL-6 es una proteína que actúa como represor transcripcional. Modula la transcripción en células B, teniendo expresión restringida en la reacción del centro germinal. En el LDCBG su expresión es desregulada, promoviendo la proliferación celular y reprimiendo la transcripción de genes de reparación de daño a DNA (McLachlan *et al*, 2022).

MUM1 es una proteína perteneciente a la familia de factores de transcripción del factor regulador de interferón. Se expresa en un subconjunto pequeño de células del centro germinal comprometidas en la diferenciación de células de memoria y plasmáticas (Gualco *et al*, 2010).

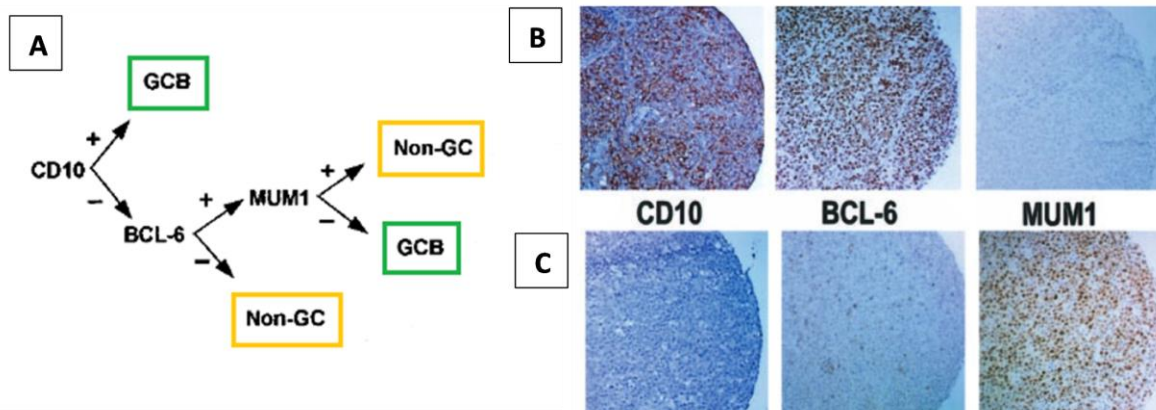


Figura 4. Algoritmo de Hans. A) Representación esquemática del algoritmo de Hans y B) Inmunohistoquímica de subtipo centro germinal, positivo para CD10 y BCL-6, pero negativo para MUM1. C) Inmunohistoquímica de subtipo no centro germinal, negativo para CD10 y BCL6, pero positivo para MUM1.

(Tomada y modificada de Hans *et al*, 2004)

En la actualidad la biopsia ganglionar es el estándar de oro para el diagnóstico de LDCBG. Sin embargo, en búsqueda de un método menos invasivo para la detección de esta neoplasia, se han realizado diferentes estudios que proponen la biopsia líquida como un método complementario en el diagnóstico y seguimiento clínico de gran utilidad (Camus *et al*, 2017; Wu *et al*, 2019; Kurtz *et al*, 2018).

La biopsia líquida comprende distintos fluidos corporales. La sangre es el fluido más comúnmente utilizado. A partir del cual es posible aislar productos provenientes de tumores primarios o secundarios como: células tumorales circulantes, DNA tumoral circulante y DNA extracelular circulante. La detección de dichos productos podría contribuir al diagnóstico, evaluación de metástasis y al monitoreo de la respuesta al tratamiento (Nikanjam & Kurzrock, 2022).

2.1.5.4 Estudios de imagen

Con el fin de conocer el estadio clínico en el que el paciente se encuentra y realizar un adecuado abordaje terapéutico se realizan estudios de PET (Tomografía de Emisión de Positrones) acoplada de CT (tomografía computarizada), por medio de los cuales se pueden localizar las zonas afectadas, así como su tamaño y extensión (D'souza *et al*, 2013; Ladrón de Guevara *et al*, 2017; Fabrice & Hervé, 2013).

El PET utiliza el radiofármaco fluorodesoxiribosa (^{18}F -FDG) un análogo de la glucosa que es transportado activamente por las células, convertido por la primera enzima de la glucólisis (hexocinasa) en FDG-6 fosfato. Este compuesto al no ser sustrato de las enzimas implicadas en la glucólisis se acumula dentro de las células permitiendo la obtención de imágenes, que diferencian zonas con mayor demanda metabólica (Jhanwar & Straus, 2006; Alonso *et al*, 2020).

El sistema Ann Arbor modificado por Cotswold, es usado para estadificar a los pacientes, basado en el número y localización de las lesiones tumorales nodales y extranodales reconocidas por medio de PET-CT. Permitiendo separar estadios iniciales (I y II) y avanzados (III y IV), tal como se muestra en la Tabla 3 y Figura 5.

Tabla 3. Sistema de estadificación Ann Arbor modificada por Costwold
(Tomada y modificada de Armitage *et al*, 2005)

Descripción	
Estadio	
I	Compromiso de una sola región de ganglio linfático o estructura linfoide.
II	Compromiso de dos o más regiones linfoides en el mismo lado del diafragma
III	Compromiso de ganglios linfáticos o estructuras linfoides en ambos lados del diafragma
IV	Infiltración difusa o diseminada en uno o más órganos extranodales con o sin compromiso de ganglios linfáticos.
Especificaciones (subíndices)	
A	No síntomas
B	Síntomas B
E	Afectación de un único sitio extranodal contiguo o proximal al sitio conocido
X	Conglomerado ganglionar > 10 cm (masa Bulk)

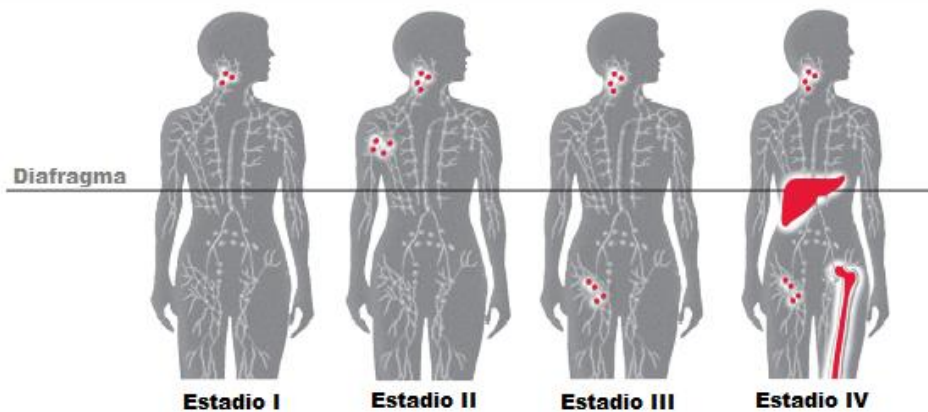


Figura 5. Representación esquemática del sistema de estadificación Ann Arbor modificada por Cotswold. Se observa el número y localización de lesiones tumorales en cada estadio.

(Tomada y modificada de LLS, 2015)

2.1.6 Factores pronósticos

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) se usa para predecir el desenlace clínico a largo plazo de los pacientes. Se basa en la evaluación de 5 factores de riesgo: edad (>60), estadio clínico Ann Harbor (III o IV), LDH (elevada), estado ECOG (>1) y sitios extranodales afectados (>1), asignando un punto a cada factor de riesgo y sumándolos, construyendo así cuatro grupos pronósticos con diferente probabilidad de supervivencia total y supervivencia libre de enfermedad: riesgo bajo (0-1), riesgo intermedio bajo (2), riesgo intermedio alto (3) y alto (4-5) (Armitage, 2005).

La adición de rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) en el esquema de quimioterapia de los pacientes con LDCBG originó la extensión de la supervivencia de estos y a su vez la modificación del IPI, creando el Índice Pronóstico Internacional Revisado (R-IPI). En el cual, utilizando los mismos factores de riesgo, realiza una redistribución de los puntajes en 3 grupos, tal como se muestra en la Tabla 4 (Guevara *et al*, 2014; Ruppert *et al*, 2020).

Tabla 4. Índice Internacional Revisado (R-IPI)

(Tomado y modificado de De la Serna, 2011)

Factores de riesgo	
Edad	>60
ECOG	>1
LDH	elevada
Estadio clínico Ann Harbor	III-IV
Sitios extranodales	>1
R-IPI	Grupo de riesgo
0	Muy favorable
1-2	Favorable
3-5	Desfavorable

2.1.7 Tratamiento

El tratamiento de primera línea para pacientes con LDCBG en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” corresponde a R-CHOP que comprende

Rituximab, Ciclofosfamida, doxorubicina (Hidroxiadunorrobicina), vincristina (Oncovin) y Prednisona, de acuerdo a las dosis y vías de administración presentadas en Tabla 5.

Tabla 5. Esquema de quimioterapia R-CHOP en Hospital General de México

Fármaco	Dosis	Vía de administración
Ciclofosfamida	1200 mg/m ²	Intravenosa
Doxorrubicina	70 mg/m ²	Intravenosa
Vincristina	2 mg/m ²	Intravenosa
Prednisona	100 mg/día	Oral
Rituximab	500 mg/ m ²	Intravenosa

Por lo general se realizan de 3 a 6 ciclos de quimioterapia en R-CHOP, dependiendo del estadio clínico presente y entre cada uno de los ciclos hay un lapso de 21 días. La administración de los fármacos se realiza en el ciclo como se muestra en la Tabla 6 (NCC, 2022).

Tabla 6. Distribución de fármacos en un ciclo de quimioterapia esquema R-CHOP

(Tomado y modificado de Pérez *et al*, 2018)

Fármaco	Día																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Rituximab	x																				
Ciclofosfamida	x																				
Doxorrubicina	x																				
Vincristina	x																				
Prednisona	x	x	x	x	x																

2.1.7.1 Rituximab

Rituximab, fue el primer anticuerpo monoclonal añadido en esquemas de quimioterapia de neoplasias de células B, está dirigido al antígeno de diferenciación de linfocitos B (CD20). Consiste en una región constante Fc (Fragmento cristalizante) humana y una región variable Fab (Fragment antigen binding) murina,

con un sitio de unión específico para el antígeno CD20 como se muestra en Figura 6 (Cerny *et al*, 2002).

Entre los mecanismos de acción de rituximab se encuentran: la eliminación de células CD20+ mediada por citotoxicidad de anticuerpos debido a la unión al receptor FcγRIII; lisis dependiente del complemento e inducción de apoptosis (Fernández *et al*, 2009; Maloney *et al*, 2002).

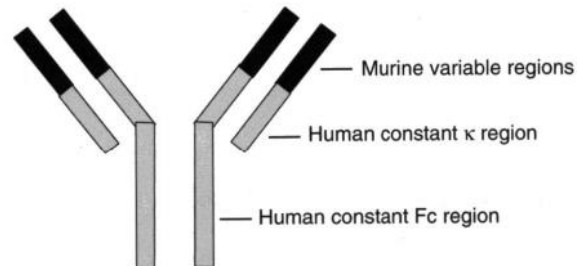


Figura 6. Estructura de Rituximab. Se distinguen la región constante y región variable del anticuerpo monoclonal anti CD20.

(Tomada y modificada de Cerny *et al*, 2002)

2.1.7.2 Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es un agente alquilante inmunosupresor, derivado de la mostaza nitrogenada. Actúa interfiriendo la estructura de ácidos nucleicos (DNA y RNA) por medio de la adición de radicales, formando puentes inter e intracatenarios impidiendo tanto la replicación del DNA como la transcripción del RNA (Baltar & Ortega, 2010).

2.1.7.3 Doxorrubicina (Hidroxi-daunorrobicina)

La doxorrubicina es un antibiótico proveniente de *Streptomyces peucetius*, su mecanismo de acción conlleva: daño al DNA, por medio de la escisión de topoisomerasa II (enzima implicada en la topología del DNA), acción de radicales libres en la peroxidación de lípidos, estrés oxidativo, daño de la membrana celular y DNA, así como muerte celular por vías apoptóticas. El efecto de este fármaco es específico del ciclo celular, siendo mayor durante la fase S, donde ocurre la

replicación del DNA (Figura 7) (Rodríguez, 2013; Thorn *et al*, 2011; Mizutani *et al*, 2005).

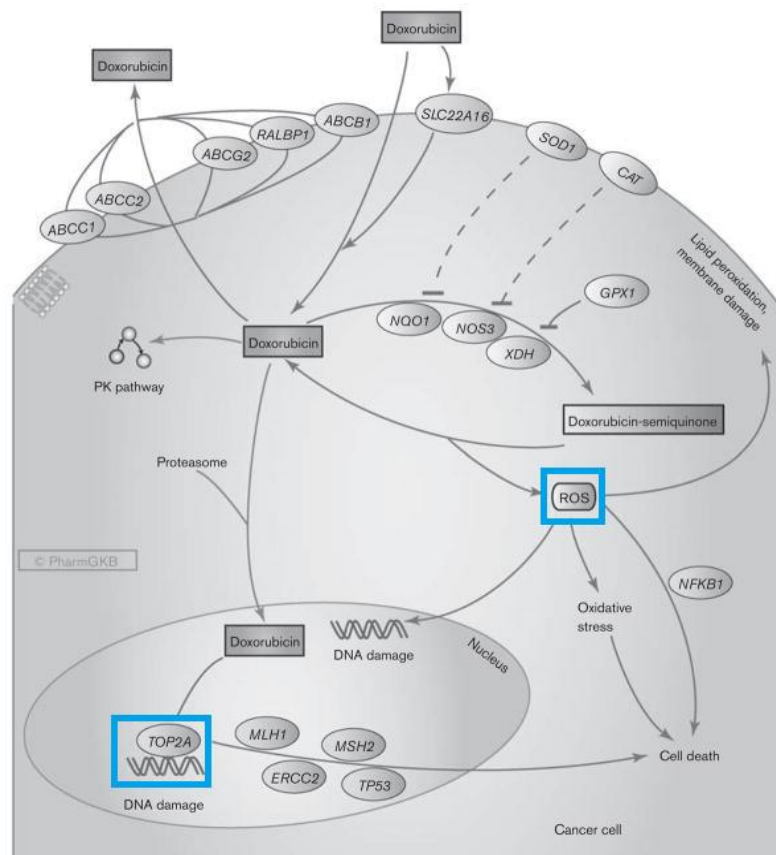


Figura 7. Genes implicados en la farmacodinámica de doxorubicina. Cuadros azules representan el mecanismo de daño en topoisomerasa II y por radicales libres

(Tomada y modificada de Thorn *et al*, 2011)

2.1.7.4 Vincristina (Oncovin)

La vincristina es un alcaloide obtenido a partir de la planta *Catharanthus rose* que interfiere en la formación de microtúbulos durante la mitosis celular, impidiendo la formación del huso mitótico durante la metafase en la división celular. Los alcaloides se unen a la tubulina en las subunidades β durante la fase S del ciclo celular impidiendo la polimerización de ésta para la formación de microtúbulos (Figura 8) (Del Río & González, 2006; Škubník *et al*, 2021).

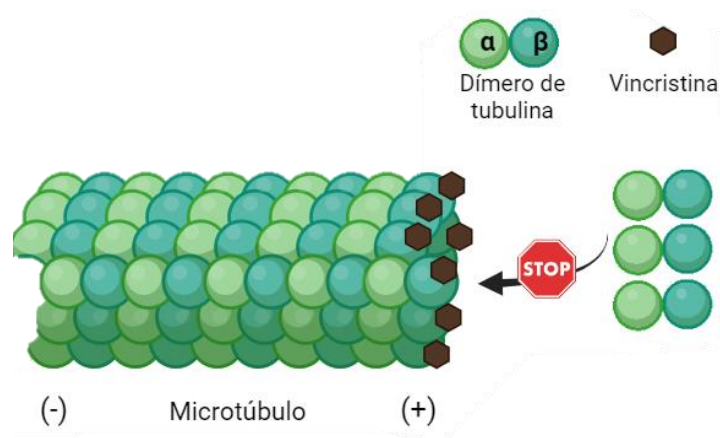


Figura 8. Mecanismo de acción de Vincristina. Notese la interrupción en la formación de microtúbulos., dada por la unión de vincristina a las subunidades β de la tubulina.

(Creado con BioRender.com)

2.1.7.5 Prednisona

La prednisona es un fármaco glucocorticoide, con acción antiinflamatoria e inmunosupresora que suprime la migración de leucocitos polimorfonucleares al sitio de inflamación. Comúnmente es usado en pacientes oncológicos para prevenir efectos secundarios de la quimioterapia como el vómito (Puckett *et al*, 2022; Troncoso & Mosher, 2018).

2.1.8 Evaluación de respuesta al tratamiento

La respuesta al tratamiento con régimen R-CHOP en pacientes con LDCBG se realiza por medio de PET-CT, el cual es solicitado a mitad del esquema de quimioterapia (durante el tercer o cuarto ciclo), así como al final. La evaluación se realiza utilizando el sistema de clasificación Lugano-Deauville, propuesto en 2009 como un método visual de valoración (Meignan *et al*, 2009).

La clasificación Deauville se basa en una escala de 5 puntos de acuerdo a la actividad metabólica, dada por la captación de ^{18}F -FDG, tomando como referencia

la captación en dos órganos: el hígado y mediastino, como se puede observar en Tabla 7 (Noboa *et al*, 2018; Tilly *et al*, 2015).

Los grados de respuesta al tratamiento están dados por la clasificación Lugano la cual se basa a su vez en la escala Deauville. En esta clasificación se considera como respuesta metabólica completa a puntajes Deauville 1, 2 y 3, donde puede o no haber captación de ¹⁸F-FDG menor a la captada por el hígado, mientras que puntajes Deauville 4 y 5 se consideran como respuesta metabólica parcial a mitad del tratamiento y respuesta metabólica residual al final del tratamiento (Tilly *et al*, 2015; Suarez *et al*, 2022).

Tabla 7. Clasificación Deauville

(Tomada y modificada de Noboa *et al*, 2018)

Puntaje	Grado de captación
1	Sin captación de FDG
2	Captación < el mediastino
3	Captación > el mediastino < el hígado
4	Captación moderadamente mayor comparada con el hígado
5	Captación marcadamente mayor comparada con el hígado
X	Nuevas áreas de captación, probablemente sin relación con el linfoma

Diferentes estudios muestran que aproximadamente más del 50% de los pacientes con LDCBG tratados con R-CHOP presentan respuesta metabólica completa al finalizar el tratamiento (Beltrán & De La Cruz-Vargas, 2017; Oliver *et al*, 2013; Seki *et al*, 2010).

Sin embargo, entre el 30-40% restante no responden adecuadamente. Dicha falta de respuesta puede estar dada por toxicidad en aproximadamente el 5% de pacientes >60 años e inclusive la refractariedad dada por mecanismos de resistencia, como reordenamientos genéticos y reducción de acumulación de fármaco dentro de la célula por proteínas implicadas en el eflujo de fármacos (Coiffier & Sarkozy, 2016).

2.2 Multi resistencia a drogas (MDR)

El término multi resistencia a drogas (MDR) hace alusión a la resistencia adquirida o intrínseca de un organismo o tumor ante ciertos fármacos o compuestos químicos que comúnmente son letales con distinta forma y estructura química (Astudillo *et al*, 2010).

La resistencia intrínseca o *de novo* corresponde a aquella donde las células tumorales no responden a la quimioterapia dada, causando que no haya algún progreso favorable sobre la evolución de la enfermedad. La resistencia adquirida se presenta en el transcurso de la enfermedad, inicialmente el paciente presenta una respuesta favorable a los fármacos utilizados en el esquema de quimioterapia, inclusive llegando a tener una remisión completa, posteriormente suelen presentar recaídas en la evolución, que no responden a los fármacos ya dados, debido a la aparición de una clona resistente más agresiva que ocasiona el crecimiento del tumor (Cervantes, 2018; Astudillo *et al*, 2010).

El desarrollo de resistencia en pacientes con cáncer es multicausal. Uno de los principales mecanismos implicados es el transporte activo o eflujo de fármacos a través de proteínas en la membrana celular dependientes de ATP, también denominadas transportadores ATP binding-cassette (ABC). Se sabe que en el genoma humano hay 49 genes que codifican para dichos transportadores (Morales *et al*, 2017).

2.2.1 Transportadores ABC

La superfamilia de transportadores ABC (ATP- Binding Cassette) se encuentra conformada por 7 subfamilias (ABCA – ABCG) agrupadas por homología entre secuencias genéticas, así como alineamiento de aminoácidos y análisis filogenético. Estructuralmente los transportadores ABC son similares, ya que todos presentan dos dominios intracelulares de unión a ATP (NBD Nucleotide-binding domain) con secuencias conservadas y dos dominios trans membranales (TMD Trans-membrane domain).

Los dominios NBD proveen energía por medio de hidrólisis de ATP, ocasionando un cambio conformacional en los dominios TMD que permiten el paso de sustratos hacia el exterior de la membrana celular, tales como azúcares, aminoácidos, lípidos, vitaminas, antioxidantes, péptidos, ácido úrico y biliar (Figura 9). Uno de los transportadores que se encuentra mayormente involucrado en la resistencia a fármacos, es ABCB1, también conocido como glicoproteína P (Pgp) (Morales *et al*, 2017; Lewinson & Livnat, 2017; Dean & Allikmets, 2001; Xiao *et al*, 2020).

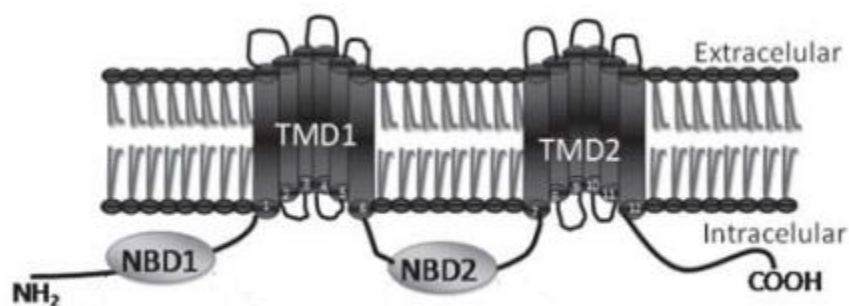


Figura 9. Estructura general de transportador ABC. Dominios TMD localizados transmembrana y NB1 intracelulares de unión a ATP que proveen la energía necesaria para el eflujo de sustratos.

(Tomado y modificado de Couoh & Canto, 2020)

2.2.1.1 Transportador ABCB1/ Glicoproteína P (Pgp)

La glicoproteína P se expresa comúnmente en la membrana apical del epitelio de órganos con capacidad excretora-secretora, como el intestino grueso, el intestino delgado, el riñón, el hígado e inclusive en las células endoteliales de la barrera hemato-encefálica. Esta proteína tiene un peso de 170 kDa y se encuentra conformada por 1280 aminoácidos dispuestos en dos cadenas homólogas y unidas por un polipéptido flexible, cada una de las cadenas tiene seis dominios transmembranales hidrofóbicos, y uno intracelular de unión a ATP (Figura 10) (Astudillo *et al*, 2010).

La localización de esta proteína tiene un papel fundamental en el eflujo de metabolitos y xenobióticos que pueden ser perjudiciales, disminuyendo su concentración al interior celular hasta niveles no activos. Dentro de los sustratos

que transporta la glicoproteína P (Tabla 8) se encuentran fármacos incluidos dentro de esquemas de quimioterapia para diferentes neoplasias, como lo son: imatimib, colchicina, antraciclinas (doxorrubicina) y alcaloides de la vinca (vincristina), estos dos últimos incluidos dentro del esquema de quimioterapia utilizado en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” para pacientes con LDCBG (Hodges *et al.* 2011; Ruiz *et al.*, 2002).

Dada la especificidad de esta proteína a fármacos quimioterapéuticos, es una de las principales implicadas en el mecanismo de multi resistencia a drogas y su expresión ha sido estudiada ampliamente en diferentes neoplasias como cáncer de mama, ovario, leucemia mieloide crónica, leucemia mieloide aguda y pulmón (Nedeljković *et al.*, 2021; Vaidyanathan *et al.*, 2016; Gottesman *et al.*, 2002).

El gen que codifica esta proteína es *ABCB1* o *MDR1*, el cual se localiza en el cromosoma 7 banda q21.1 (7q21.1), está compuesto por 28 exones de aproximadamente 100 kb. Variaciones en la secuencia de *ABCB1* pueden conducir a cambios en la secuencia de aminoácidos que a su vez pueden alterar la actividad de la glicoproteína P (Brambila, 2013).

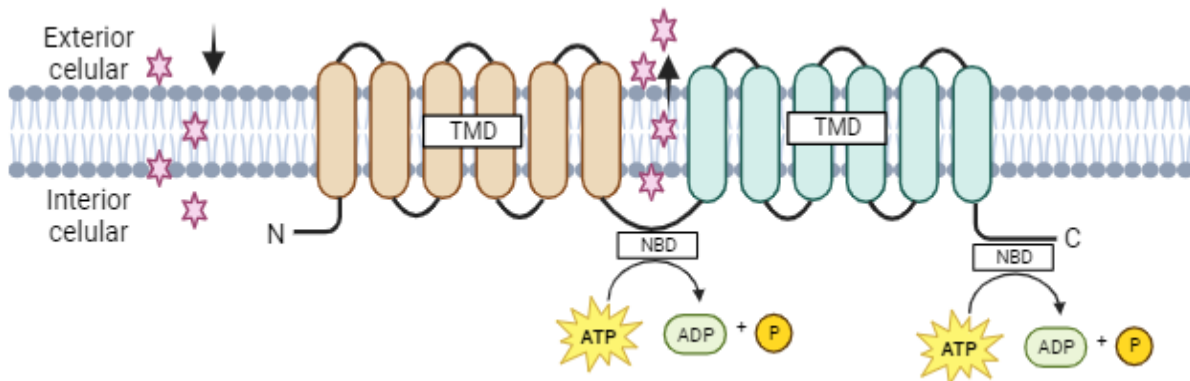


Figura 10. Estructura de glicoproteína P. Los sustratos difunden al interior celular por difusión pasiva y su eflujo se lleva a cabo por medio de la glicoproteína P, utilizando la hidrólisis de ATP que ocasiona un cambio conformacional de la proteína permitiendo el paso de sustratos al exterior celular.

(Creado con BioRender.com)

Tabla 8. Sustratos de la glicoproteína P

(Tomado y modificado de Hodges *et al*, 2011)

Sustratos que interactúan con proteína P-gp				
Actinomicina D	Clopidogrel	Domperidona	Ivermectina	Nelfinavir
Aldosterona	Cimetidina	Doxiciclina	Ketoconazol	Omeprazol
Peptido ALLM	Citalopram	Doxorrubicina	Lamotrigina	Ondansetrón
Peptido ALLN	Colchicina	Eritromicina	Lansoprazol	Pentazocina
Amitriptilina	Corticosterona	Etopósido	Levetiracetam	Fenobarbital
Amprenavir	Cortisol	Fexofenadina	Levofloxacina	Propranolol
Atorvastatina	Ciclosporina A	Gramacidina D	Loperamida	Quinidina
β-amiloide	Daunorubicina	Gramacidina S	Losartán	Ritonavir
Bromperidol	Dexametasona	Imatinib	Melphalan	Tetraciclina
Carbamazepina	Digoxina	Indinavir	Mitomicina C	Verapamilo
Celiprolol	Diltiazem	Irinotecan	Mitoxantrona	Vinblastina
Chlorpromazine	Docetaxel	Itraconazol	Morfina	Vincristina

2.3 Polimorfismos

Un polimorfismo genético corresponde a las muchas formas que puede tener una secuencia genética, es decir, la variabilidad simultánea de genomas con distintos alelos para un locus determinado. Los polimorfismos pueden encontrarse en exones e intrones (Torrades, 2002).

Los polimorfismos que afectan un solo nucleótido se denominan Single-nucleotide polymorphism (SNP) y estos se distinguen de las mutaciones porque tienen una frecuencia >1% en la población. Existen dos tipos de SNP, no sinónimos y sinónimos o silenciosos. Los SNP no sinónimos afectan el aminoácido codificado y por lo tanto la función de la proteína, mientras que los SNP sinónimos no alteran los aminoácidos codificados. Sin embargo, pueden llegar a alterar la funcionalidad por algún mecanismo no conocido (Checa, 2007).

Los SNP se presentan en 1 de cada 1000 pares de bases y es el tipo de polimorfismo más común en el genoma. En cuanto al gen *ABCB1* que codifica para la glicoproteína P se conocen 66 polimorfismos, de los cuales 24 son sinónimos o silenciosos, siendo uno de los más estudiados el polimorfismo C3435T debido a su relevancia clínica (Shastry, 2002; Brambila, 2013).

2.3.1 SNP C3435T

El polimorfismo C3435T se encuentra en el exón 26 del gen *ABCB1*. Reemplaza el nucleótido C (citocina) por T (timina), es un SNP sinónimo ya que no genera cambio en el aminoácido codificado (isoleucina) (Figura 10).

Este polimorfismo tiene gran relevancia clínica debido a su relación con características clínicas, respuesta al tratamiento, factor pronóstico y susceptibilidad en diferentes tipos de neoplasias como leucemia, cáncer de mama, cáncer de ovario y mieloma múltiple (Olarte *et al*, 2020; Sharif *et al*, 2016; Haque *et al*, 2020; Yin *et al*, 2016). En el estudio de correlación realizado por Xiaohui y colaboradores (2014) el genotipo TT resultó asociado con respuesta pobre a la quimioterapia en pacientes con osteosarcoma de origen étnico asiático.

A pesar de que C3435T es un SNP sinónimo, se ha propuesto que puede alterar la actividad y expresión de la glicoproteína P-gp y por ende el transporte de fármacos. Si bien la mayoría de estudios enfocados en este polimorfismo son de correlación, Kimchi y colaboradores (2007) plantearon la hipótesis de un posible mecanismo que conlleva a la actividad alterada de la glicoproteína P-gp. Ellos mencionan que la sustitución de Citocina por Timina puede ocasionar el uso de ARNt poco común y afectar el plegamiento co-traducciona, resultando en la actividad alterada de la proteína.

En el caso de LDCBG y su relación con el SNP C3435T los estudios realizados son escasos y se enfocan solamente en población asiática. Liu *et al* (2020) reportó el genotipo CC como riesgo para LDCBG, pero no encontró relación entre los alelos y genotipos de C3435T con la respuesta al régimen R-CHOP y variables clínicas. Por otra parte, Ni *et al* (2015) mencionó que el genotipo homocigoto TT para el locus C3435T puede contribuir a la susceptibilidad de LDCBG, adicionalmente reportó la asociación entre el alelo C con respuesta completa en pacientes tratados con R-CHOP (Ni *et al*, 2016).

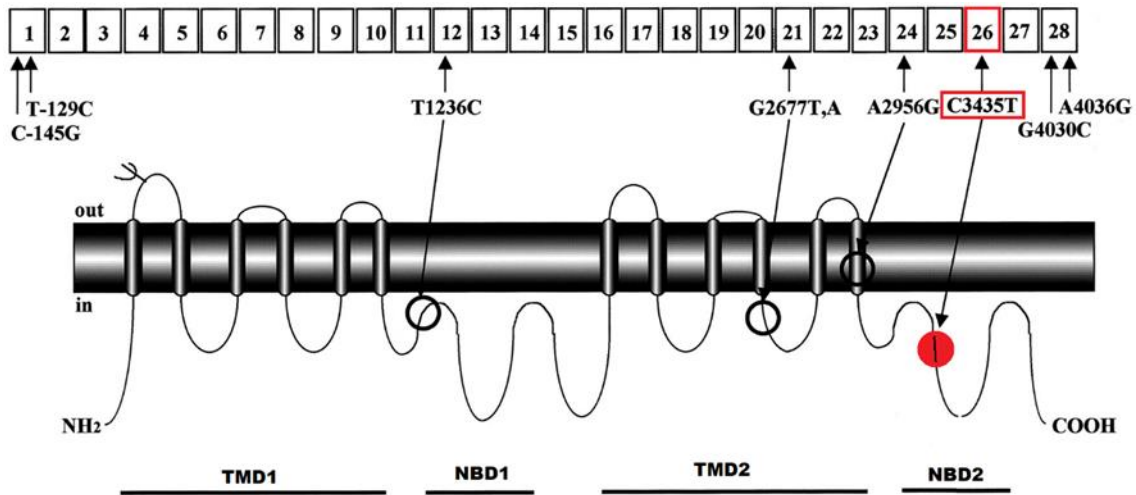


Figura 11. SNPs en glicoproteína P. En rojo se encuentra marcado la ubicación del SNP C3435T en el exón 26 de la secuencia, así como en la estructura de la glicoproteína P (intracelular en carboxilo terminal).

(Tomado y modificado de Tanabe *et al*, 2001)

3 Justificación

El LDCBG es considerado una neoplasia heterogénea que conforma entre el 25-30% del total de linfomas. En México se estima que constituyó el Linfoma no Hodgkin más frecuente entre los años 2008-2016. Los pacientes con esta neoplasia suelen tener una rápida progresión, por lo que al momento del diagnóstico suelen presentar estadios avanzados. El esquema de quimioterapia de primera línea utilizado es R-CHOP con el cual, más del 50% presenta respuesta metabólica completa al finalizar el tratamiento, mientras que el 30-40% no tiene una buena respuesta al tratamiento.

Entre los mecanismos implicados en la falta de respuesta a quimioterapia se encuentra la multi resistencia a drogas, donde la glicoproteína P codificada por el gen *ABCB1* juega un papel fundamental en el eflujo de drogas al exterior celular. Ocasionando que la concentración de estos al interior celular sea menor hasta niveles no activos, disminuyendo así su eficacia y toxicidad.

Se han registrado diversos polimorfismos en el gen *ABCB1*, entre los que se encuentran SNP sinónimos, los cuales no generan cambios en el aminoácido codificado, siendo uno de los más estudiados en SNP C3435T en diferentes tipos de neoplasias, por su relación con la respuesta a quimioterapia, características clínicas, susceptibilidad y como factor pronóstico. Sin embargo, en el caso del LDCBG su relación con la respuesta al tratamiento, características clínicas, susceptibilidad y riesgo difiere entre los estudios, adicionalmente estos se encuentran enfocados solamente en población asiática. Debido a esto, el presente estudio pretende contribuir a un mayor entendimiento de la relación entre el polimorfismo C3435T con el LDCBG en muestras de población mexicana.

4 Objetivos

4.1 Objetivo general

Determinar la relación clínica del polimorfismo C3435T en pacientes mexicanos con LDCBG, que permita conocer su efecto en la respuesta al tratamiento de quimioterapia con R-CHOP.

4.2 Objetivos particulares

- Conocer la frecuencia del polimorfismo C3435T del gen *ABCB1* en pacientes con LDCBG a partir de biopsia líquida de sangre.
- Determinar la relación entre el polimorfismo C3435T con la respuesta al tratamiento de quimioterapia y las características clínicas de pacientes mexicanos con LDCBG.

5 Hipótesis

Si el polimorfismo C3435T del gen *ABCB1* se relaciona con la respuesta a quimioterapia en pacientes con LDCBG, entonces aquellos con genotipo TT tendrán falla al tratamiento de quimioterapia R-CHOP.

6 Diseño experimental

6.1 Población de estudio

6.1.1 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión

- Pacientes diagnosticados con LDCBG del Hospital General de México.
- Tratamiento con esquema de quimioterapia R-CHOP.
- Mayores de edad (≥ 18).
- Hombres y mujeres.
- Contar con consentimiento informado.

Exclusión

- Pacientes con muestra biológica insuficiente.
- Presencia de comorbilidad con otro tipo de neoplasia.

Eliminación

- Pacientes sin expediente clínico.

6.2 Variables de estudio

6.2.1 Variable independiente

- Genotipo presente del polimorfismo C3435T.

6.2.2 Variables dependientes

- Características clínicas de los pacientes.
- Respuesta al esquema de quimioterapia R-CHOP.

Tabla 9. Variables de estudio

Variable	Tipo de variable	Escala	Valores
Edad	Cualitativa	Nominal dicotómica	≤60 >60
Género	Cualitativa	Nominal dicotómica	Masculino Femenino
Subtipo	Cualitativa	Nominal dicotómica	Centro germinal No centro germinal
LDH	Cualitativa	Nominal dicotómica	Normal Anormal
Síntomas B	Cualitativa	Nominal dicotómica	Presencia Ausencia
Estado funcional ECOG	Cualitativa	Nominal dicotómica	0-1 ≥2
Leucocitos	Cualitativa	Nominal dicotómica	Normal Anormal
Plaquetas	Cualitativa	Nominal dicotómica	Normal Anormal
Hemoglobina	Cualitativa	Nominal dicotómica	Normal Anormal
Estadio Clínico (Escala Ann-Arbor)	Cualitativa	Nominal dicotómica	I -II III-IV
Índice pronóstico internacional revisado (R-IPi)	Cualitativa	Nominal dicotómica	Muy favorable/Favorable Desfavorable
Tomografía de emisión de positrones (PET)	Cualitativa	Nominal dicotómica	Respuesta completa Respuesta no completa
Recaída	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No
Muerte	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No

6.3 Tamaño de muestra

El tamaño de muestra se calculó utilizando el programa G*power 3.1.9.7, con un nivel de confianza del 95% y con poder estadístico de 0.05, tomando en cuenta la prueba estadística para análisis de correlación (χ^2) el tamaño de muestra resultó de 75 individuos sanos y 75 pacientes con LDCBG.

7 Metodología

7.1 Material biológico

Se recolectaron 80 muestras de sangre periférica de individuos sanos obtenidos del banco de sangre del Hospital General de México, así como también 80 muestras de sangre periférica de pacientes con diagnóstico de LDCBG y consentimiento informado tratados con esquema de quimioterapia con R-CHOP en tubos con EDTA.

7.2 Separación de células mononucleares por gradiente de densidad

Para la separación de células mononucleares las muestras de sangre periférica se mezclaron con PBS 1X (buffer salino de fosfatos) en proporción 1:1, posteriormente se integraron con Ficoll-Hypaque en proporción 1:3 (Ficoll-sangre) y se centrifugaron a 1,500 rpm durante 15 minutos. La interfase resultante con células mononucleares fue separada, a esta se le realizó un lavado con PBS 1X y el paquete celular se homogenizó con 700 μ L de DNAzol. Por último, las muestras fueron almacenadas a -80 °C para su uso posterior.

7.3 Extracción de DNA de pacientes con LDCBG e individuos sanos

La extracción de DNA se realizó a partir de las muestras almacenadas en DNAzol. Se agregaron 700 μ L de etanol al 100% y se homogenizo por inversión hasta la aparición de la hebra de DNA, el etanol fue decantado y posteriormente se realizó

un lavado por inversión con 700 µL de etanol al 70%. El etanol fue extraído y el DNA se dejó secar a temperatura ambiente, una vez seco se resuspendió en TE 1X (buffer Tris- EDTA), en volúmenes dependientes del tamaño del DNA (50µL - 200µL).

7.4 Concentración, calidad e integridad del DNA

La determinación de concentración y pureza del DNA obtenido se realizó por medio de absorbancia a 260 y 280 nm de longitud de onda, utilizando un espectrofotómetro Nano-Drop 2000 (UV-ViS), se cargó 1µL del material genético obtenido y como blanco se utilizó 1µL de TE 1X.

La integridad del DNA se corrobora por medio de electroforesis en gel de agarosa al 1%, se cargaron 5µL de DNA con 2µL de buffer de carga y 2µL de TAE 1X (buffer Tris-Acetato-EDTA) en cada pozo y se corrió en cámara de electroforesis a 70 V por 40 minutos.

7.5 Genotipificación del polimorfismo C3435T

El ensayo de genotipificación para la identificación del polimorfismo C3435T se realizó en equipo Step One (Applied BioSystemS, Life Technologies), se utilizó la sonda TaqMan C__7586657_20 rs 1045642, la Master mix fue preparada según las indicaciones del proveedor y en cada microtubo se agregó 10ng del DNA extraído. Se empleó como blanco agua libre de nucleasas y como controles para cada genotipo (TT, CC y CT) muestras con genotipo previamente conocido.

8 Resultados

Se analizaron las muestras de 80 donadores sanos y 79 pacientes con diagnóstico histopatológico de LDCBG. Una muestra fue eliminada por diagnóstico tardío de Linfoma de linfocitos pequeños.

8.1 Caracterización clínico-patológica de pacientes con diagnóstico de LDCBG

De los 79 pacientes con LDCBG analizados 42 fueron hombres y 37 mujeres. El rango de edad fue de 22-82 años, con una media de 52.5, el 69.6 % presentaron edad menor o igual a 60 años, mientras que el 30.4% mayor a 60 (Gráfico 1).

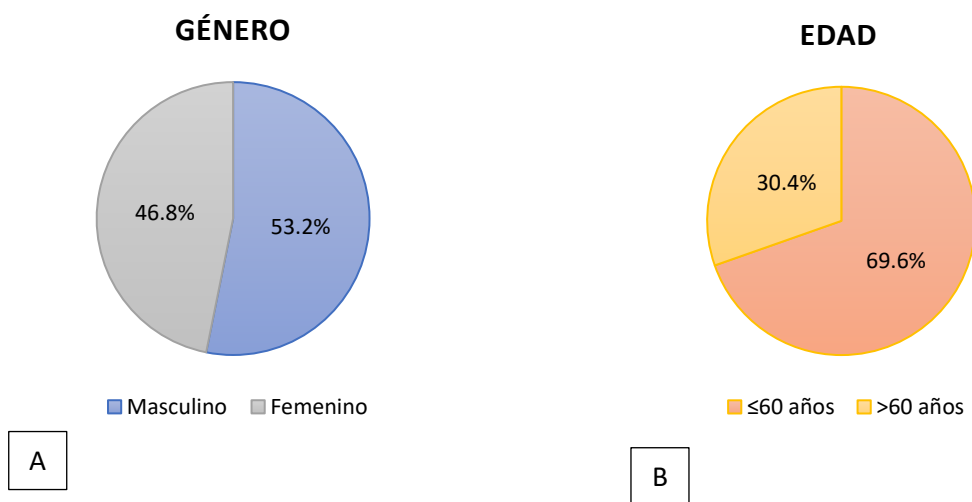


Gráfico 1. Características generales. A) Frecuencia de género en pacientes con LDCBG (n=79) y B) Frecuencia de edad por rango (n=79).

De acuerdo con los datos obtenidos del expediente clínico de los pacientes el 49.4% (39/79) correspondieron al subtipo Centro Germinal y el 50.6% (40/79) a No Centro Germinal, clasificados de acuerdo al algoritmo de Hans. En cuanto a los niveles de lactato deshidrogenasa, 10 pacientes presentaron niveles bajos con respecto al

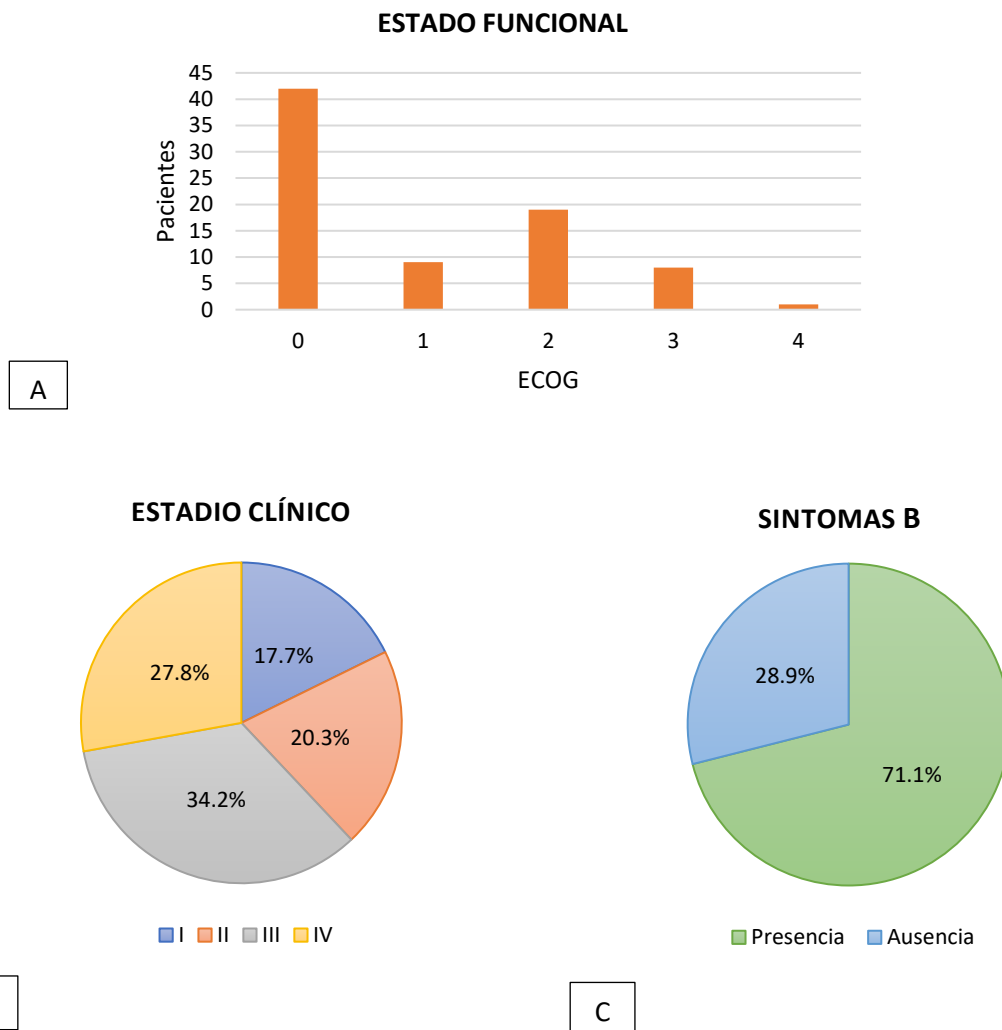


Gráfico 3. Características clínicas al diagnóstico. A) Frecuencia del estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), B) Estadio clínico y C) Presencia de síntomas B (n=76).

Como factor pronóstico se considero el R-IPI, del cual prevaleció favorable con el 53.2% (42/79), seguido del desfavorable con el 38% (30/79) y por último muy favorable con 8.9% (7/79).

Para la evaluación de la respuesta al regimen R-CHOP, se tomó en cuenta la tomografía de emisión de positrones (PET), donde el 53.2% (42/79) presentó respuesta completa y el 46.8% (37/79) respuesta no completa, de estos últimos el 2.7% (1/37) correspondio a refractarios al tratamiento, el 13.5% (5/37) presentaron defunción en el transcurso de la quimioterapia y el 83.8% (31/37) respondieron

parcialmente (Gráfico 4). El resumen de las características clínicas se muestra en la Tabla 10.

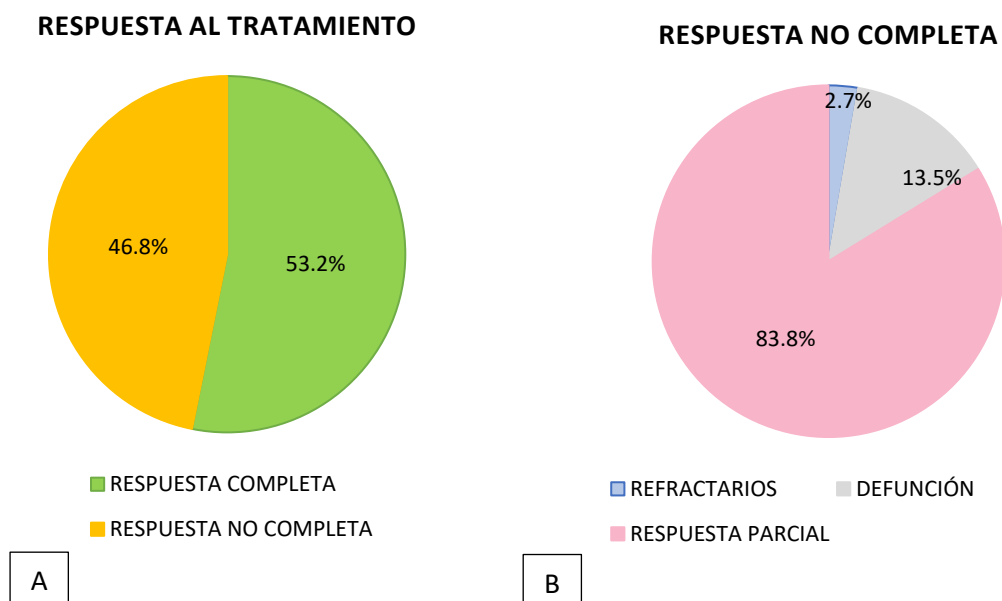


Gráfico 4. Respuesta al régimen R-CHOP. A) Porcentaje de respuesta al tratamiento completa y no completa (n=79) y B) Porcentaje de respuestas no completas al tratamiento (n=37).

Tabla 10. Características clínicas de pacientes con LDCBG (n=79)

Parámetro (Valores de referencia)	Valor	n (%)	Media	Rango
Edad	≤60	55(69.6)	52.5	22-82
	>60	24(30.4)		
Género	Masculino	42(53.2)		
	Femenino	37(46.8)		
Subtipo	CG	39(49.4)		
	No CG	40(50.6)		
LDH (140-271 U/L)	Bajo	10(12.7)	337.2	63-3196
	Normal	43(54.4)		
	Elevado	26(32.9)		
Leucocitos (4.5-10 x10 ³ leucocitos/μL)	Bajo	23(29.1)	6.7	0.5-31.4
	Normal	45(58.2)		
	Elevado	11(12.7)		
Plaquetas (150-450x10 ³ plaquetas/μL)	Bajo	14(17.9)	271	24-919
	Normal	56(71.8)		

n=78	Elevado	8(10.3)		
Hemoglobina (14-18 g/dL)	Normal	20(26)	11.9	5.5-18
	Bajo	57(74)		
n=77				
Síntomas B	Presencia	54(71.1)		
n=76	Ausencia	22(28.9)		
Estado funcional ECOG	0-1	51(64.6)		
	≥2	28(35.4)		
Estadio clínico (Escala Ann-Arbor)	I-II	30(38)		
	III-IV	49(62)		
Sitios extranodales	Si	29(36.7)		
	No	50(63.3)		
R-IPI	Muy favorable	7(8)		
	Favorable	42(53)		
	Desfavorable	30(38)		
Tomografía de Emisión de Positrones PET	Respuesta completa	42(53.2)		
	Respuesta no completa	37(46.8)		
Recaída	Si	8 (10.1)		
	No	68(89.9)		
Muerte	Si	11(14)		
	No	68(86)		

8.2 Análisis de integridad del material genético extraído

El DNA extraído de cada muestra tanto de pacientes como de donadores sanos fue corrido en electroforesis de gel de agarosa al 1% para verificar su integridad, donde fue evidente la visualización de la banda característica de DNA, tal como se observa en la Figura 12 y 13.

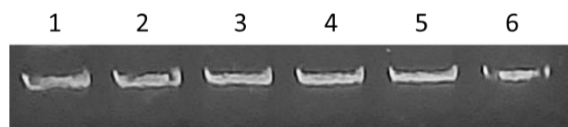


Figura 12. Determinación de integridad de DNA de pacientes. DNA extraído de 6 pacientes con LDCBG en gel de agarosa al 1% teñido con Midori Green. Se observa la banda única característica de DNA en cada uno de los pozos.

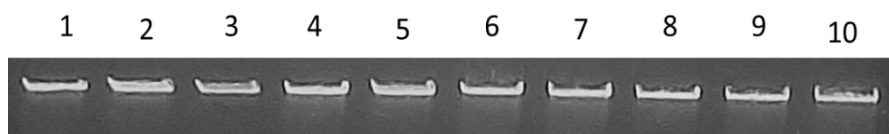


Figura 13. Determinación de integridad de DNA de donadores sanos. DNA extraído de 10 donadores sanos en gel de agarosa al 1% teñido con Midori Green, donde se observa banda única característica de DNA en cada pozo.

8.3 Identificación de polimorfismo C3435T

Para la identificación del polimorfismo C3435T del gen *ABCB1* se realizó el ensayo de genotipificación en 80 muestras de donadores sanos y 79 muestras de pacientes con LDCBG (Figura 14).

De los 80 donadores sanos el 56% (45/80) presentó genotipo heterocigoto CT, mientras que el 23% (18/80) homocigoto TT y el 21% (17/80) restante homocigoto CC. El alelo C se presentó en el 49.4% y el alelo T en el 50.6%.

En cuanto a los 79 pacientes con LDCBG el genotipo más fue heterocigoto CT con el 58% (46/79), al igual que en donadores sanos. Posteriormente con el 27% (21/79) homocigoto CC y el 15% (12/79) homocigoto TT, en contraste con los donadores sanos el alelo de mayor frecuencia en pacientes con LDCBG correspondió a C con el (55.7%) (Grafico 4).

Las frecuencias de dichos genotipos determinados en pacientes con LDCBG y sanos no tuvieron diferencias significativas ($p=0.444$), al igual que las frecuencias alélicas ($p=0.259$) (Tabla 11).

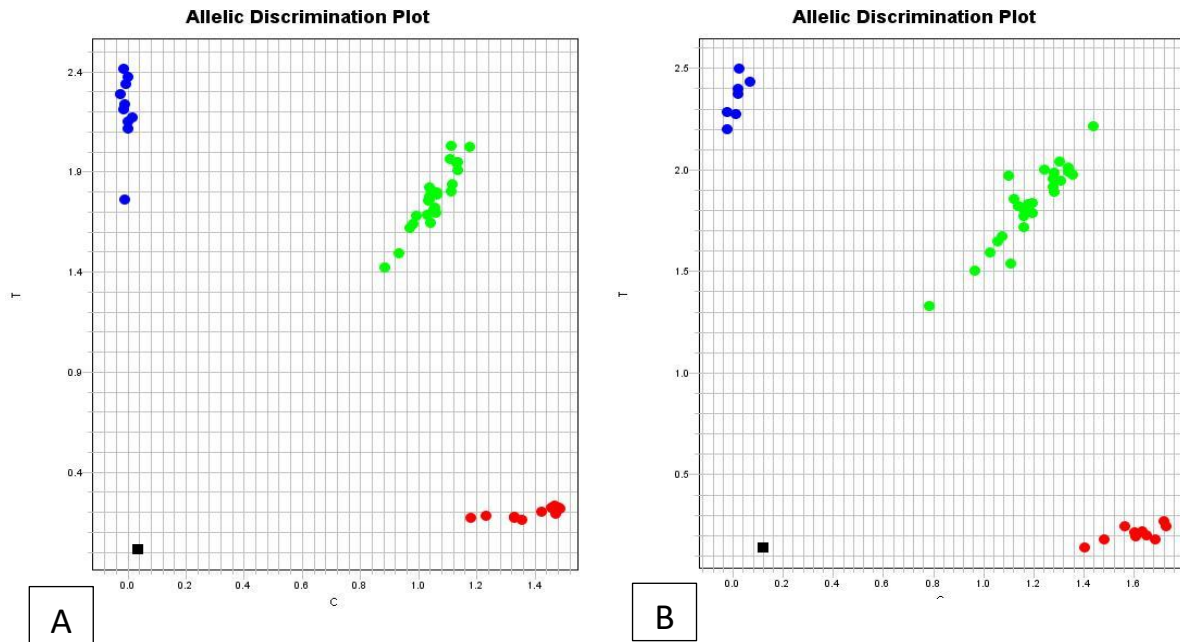


Figura 14. Plot de discriminación alélica. El eje Y corresponde a la amplificación del alelo T y el eje X a la amplificación del alelo C, los puntos azules indican las muestras con genotipo homocigoto TT, los puntos verdes muestras con genotipo heterocigoto CT, los puntos rojos muestras con genotipo homocigoto CC y el punto negro en el lado inferior izquierdo corresponde al control negativo. A) Plot de discriminación alélica de donadores sanos y B) Plot de discriminación alélica de pacientes con LDCBG.

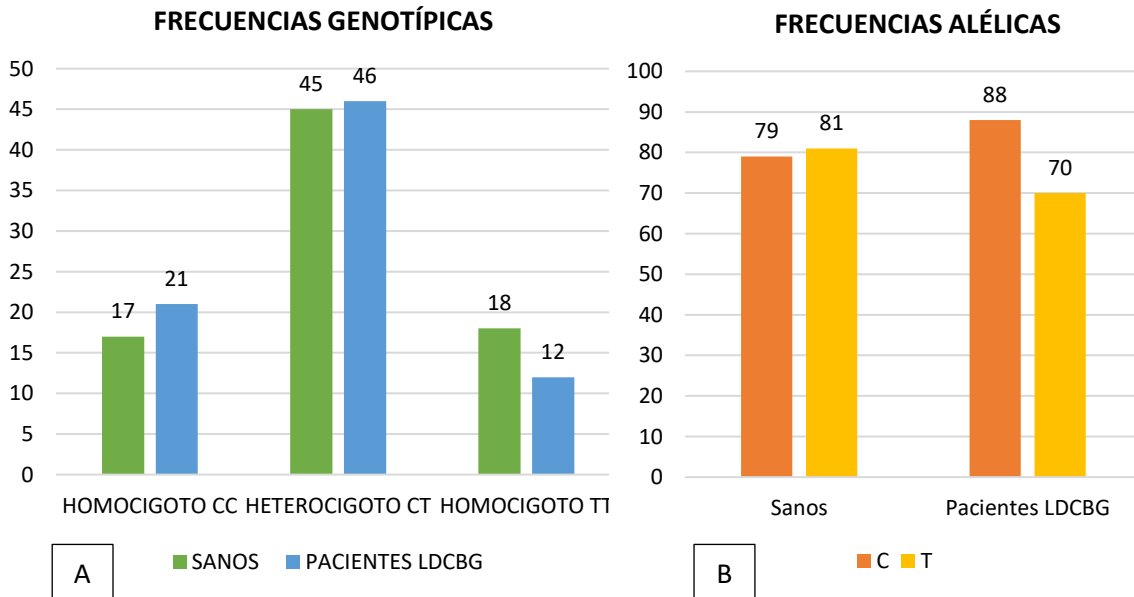


Gráfico 4. Frecuencias genotípicas y alélicas. A) Frecuencias genotípicas del polimorfismo C3435T del gen *ABCB1* en donadores sanos y pacientes con LDCBG y B) Frecuencias alélicas de donadores sanos y pacientes con LDCBG.

Tabla 11. Diferencia de frecuencias genotípicas y alélicas en donadores sanos y pacientes con LDCBG

		Pacientes LDCBG	Sanos	Xi ²
		(%)	(%)	P-value
Genotipo	CC	21(26.6)	17(21.25)	.444
	CT	46(58.2)	45(56.25)	
	TT	12(15.2)	18(22.5)	
Alelos	C	88(55.7)	79(49.4)	.259
	T	70(44.3)	81(50.6)	

8.4 Correlación clínica

Una vez obtenidos los genotipos del SNP C3435T en el gen *ABCB1*, tanto de pacientes con LDCBG, como de donadores sanos, se realizó la correlación con datos clínicos dentro del expediente de pacientes con LDCBG, utilizando el software IBM SPSS statistics y la prueba estadística Chi cuadrada de Pearson.

El genotipo que prevaleció respecto a los parámetros clínicos correspondió a heterocigoto CT. En mayores de 60 años dicho genotipo se presentó en el 55.8% (17/27) y en menores o iguales a 60 años en el 63% (29/52). Respecto al género en mujeres correspondió al 59.2% (22/37) y en hombres al 53.2% (24/42). De acuerdo con el subtipo CG y no CG se obtuvo en el 66.7% (26/39) y en el 50% (20/40) respectivamente. Respecto al estado funcional (ECOG) 0 y 1 se presentó en el 56.9% (29/51) y en mayor o igual a 2 en el 60.7% (17/28). Para los estadios clínicos I y II el 53.3% (16/30) presentaron genotipo CT, mientras que en estadios clínicos III y IV fue del 61.2% (30/49). En cuanto a la respuesta al tratamiento el genotipo CT se obtuvo en el 47.6% (20/42) y el 70.3% (26/37) en pacientes con respuesta completa y respuesta no completa respectivamente. El 60.6% (43/71) de los pacientes que no tuvieron recaída presentaron genotipo CT, mientras que aquellos que si recayeron presentaron genotipo CC en el 50% (4/8).

Al realizar el análisis de Chi cuadrada de Pearson para dichas características clínicas y los genotipos CC, CT Y TT no se obtuvo relación estadísticamente significativa (Tabla 12).

Con respecto al modelo dominante, considerando el genotipo CC vs CT + TT se encontró asociación significativa con el subtipo ($p=0.026$) donde el 71.4% de los pacientes con genotipo CC presentó subtipo No Centro Germinal y el 28.6% subtipo Centro Germinal (Tabla 13)., en contraste, al realizar el modelo recesivo (TT vs CT+CC) no resultaron asociaciones significativas, con datos clínicos, así como respuesta al tratamiento, recaída y muerte, tal como se muestra en la Tabla 14.

Tabla 12. Relación clínica con genotipos en pacientes con LDCBG

Variable	Genotipo			Xi ²
	CC	CT	TT	P value
Edad				
• ≤60	16	29	7	.482
• >60	5	17	5	
Género				
• Masculino	9	24	9	.201
• Femenino	12	22	3	
Subtipo				
• CG	6	26	7	.084
• No CG	15	20	5	
LDH				
• Normal	12	25	6	.924
• Anormal	9	21	6	
Leucocitos				.131
• Normal	16	23	7	
• Anormal	5	23	5	
Plaquetas				
• Normal	16	31	9	.552
• Anormal	5	15	2	
Hemoglobina				
• Normal	6	10	4	.721
• Anormal	15	34	8	
Síntomas B				
• Presencia	13	35	7	.130
• Ausencia	8	8	5	

Estado funcional ECOG

- **0-1** 15 29 7 .711
- **≥2** 6 17 5

Estadio clínico

- **I-II** 7 16 7 .286
- **III-IV** 14 30 5

Sitios extranodales

- **Si** 10 16 3 .395
- **No** 11 30 9

R-IPi

- **Muy favorable / Favorable** 14 27 8 .772
- **Desfavorable** 7 19 4

PET

- **Respuesta metabólica completa** 14 20 8 .126
- **Respuesta metabólica no completa** 7 26 4

Recaída

- **Si** 4 3 1 .281
- **No** 17 43 11

Muerte

- **Si** 2 8 1 .573
- **No** 19 38 11

Tabla 13. Relación clínica modelo dominante (CC vs CT-TT)

Variable	Genotipo		Xi ²
	CC	CT/TT	P value
Edad			
• ≤60	16	36	.242
• >60	5	22	
Género			
• Masculino	9	33	.269
• Femenino	12	25	
Subtipo			
• CG	6	33	.026*
• No CG	15	25	
LDH			
• Normal	12	31	.771
• Anormal	9	27	
Leucocitos			
• Normal	16	30	.051
• Anormal	5	28	
Plaquetas			
• Normal	16	40	.601
• Anormal	5	17	
Hemoglobina			
• Normal	6	14	.750
• Anormal	15	42	
Síntomas B			
• Presencia	13	42	.207
• Ausencia	8	13	
Estado funcional ECOG			
• 0-1	15	36	.442
• ≤2	6	22	
Estadio clínico			
• I-II	7	23	.609
• III-IV	14	35	
Sitios extranodales			
• Si	4	4	.114
• No	17	54	

R-IPI			
• Muy favorable / Favorable	14	35	.609
• Desfavorable	7	23	
PET			.148
• Respuesta metabólica completa	14	28	
• Respuesta metabólica no completa	7	30	
Recaída			.114
• Si	4	4	
• No	17	54	
Muerte			.497
• Si	2	9	
• No	19	49	

*Valor de p value <0.05

Tabla 14. Relación clínica modelo recesivo (TT vs CT-CC)

Variable	Genotipo		Xi ²
	TT	CT/CC	P value
Edad			
• ≤60	7	45	.553
• >60	5	22	
Género			
• Masculino	9	33	.100
• Femenino	3	34	
Subtipo			
• CG	7	32	.500
• No CG	5	35	
LDH			
• Normal	6	37	.738

• Anormal	6	30	
Leucocitos			
• Normal	7	39	.994
• Anormal	5	28	
Plaquetas			
• Normal	9	47	.425
• Anormal	2	20	
Hemoglobina			
• Normal	4	16	.454
• Anormal	8	49	
Síntomas B			
• Presencia	9	46	.252
• Ausencia	5	16	
Estado funcional ECOG			
• 0-1	7	44	.625
• ≤2	5	23	
Estadio clínico			
• I-II	7	23	.115
• III-IV	5	44	
Sitios extranodales			
• Si	3	26	.361
• No	9	41	
R-IPI			
• Muy favorable / Favorable	8	41	.719
• Desfavorable	4	26	
PET			
• Respuesta metabólica completa	8	34	.309
• Respuesta metabólica no completa	4	33	
Recaída			
• Si	1	7	.823
• No	11	60	
Muerte			
• Si	1	10	.544
• No	11	57	

9 Discusión

El gen *ABCB1* ha sido ampliamente estudiado en pacientes con diferentes neoplasias, por ser uno de los genes involucrados en el mecanismo de resistencia a drogas y por su alta variabilidad genética, dada por los polimorfismos presentes en su secuencia. El SNP C3435T ubicado en el exón 26 es uno de los más estudiados, con resultados diversos en cuanto a su relación con parámetros clínicos, así como en la modificación de la expresión, especificidad y actividad de la proteína codificada P-gp (Schwab *et al*, 2003; Wang & Li, 2020; Wolking *et al*, 2015).

En el presente estudio se realizó la genotipificación del polimorfismo C3435T del gen *ABCB1* en 79 pacientes diagnosticados con LDCBG, con el fin de conocer su relación con la respuesta al tratamiento de quimioterapia con R-CHOP y características clínicas.

La edad media que presentaron los pacientes fue de 52.5 años, menor a la reportada por la Sociedad Americana de Cáncer (2023) de 65 años, pero similar a la reportada por Romero *et al* (2006) en un estudio en el Hospital General de México con promedio de 50 años. El porcentaje de presencia en hombres (53.2%) fue ligeramente mayor que en mujeres (46.8%), lo cual concuerda por lo reportado por diversos autores donde hay predominio de afectación en el género masculino (Ron-Guerrero *et al*, 2015; Romero *et al*, 2006; Carballo *et al*, 2018).

En distintos tipos de neoplasias incluidos linfomas, existe una mayor incidencia en hombres que en mujeres (Radkiewicz *et al*, 2023). Las causas de dicha diferencia no son claras en neoplasias hematológicas, a pesar de que se ha atribuido como mecanismos: la exposición diferencial a carcinogénicos ambientales, diferencias en la respuesta inmune, donde los hombres presentan mayor vulnerabilidad a mutaciones de proto-oncogenes (Dunford *et al*, 2016). Así como a factores hormonales donde se ha asociado a hormonas femeninas con una mayor supervivencia de pacientes con LDCBG (Hedstrom *et al*, 2015).

Respecto a los valores de LDH en individuos con LDCBG son por lo general altos y representan un mal pronóstico para el paciente al tomarse en cuenta como factor

dentro del cálculo de R-IPI. Se encontró que el 32.8% presentaron valores elevados de LDH, en contraste Purnamasidhi *et al* (2019) y Hong *et al* (2013) reportan que más del 40% de individuos con linfomas no Hodgkin y LDCBG respectivamente, tuvieron valores elevados de LDH.

El conteo de leucocitos suele ser bajo respecto al valor de referencia en individuos con esta neoplasia, se obtuvo que el 29.1% presentó niveles bajos de leucocitos en sangre periférica, porcentaje similar al encontrado por Cox *et al* (2008) en un estudio con 101 pacientes, del cual el 23% presentó valores de leucocitos al diagnóstico menores al de referencia. El 74% de los individuos analizados presentaron valores de hemoglobina bajos, la anemia en este tipo neoplasia es frecuente y se ha visto asociada a la producción excesiva de citocina proinflamatoria IL-6 (Tisi *et al*, 2014). Así mismo la trombocitopenia es común en LDCBG, el 17.9% de los individuos analizados presentaron niveles bajos de plaquetas, valor mayor al encontrado por Ochi *et al* (2016) del 7.7% de un total de 391 pacientes analizados, donde a su vez se encontró asociación entre los niveles bajos de albumina y plaquetas con menor supervivencia general de los pacientes.

En cuanto al estado funcional ECOG el 64.6% se ubicaron en la categoría de grados 0-1, porcentaje similar al encontrado por Beltrán & De la Cruz (2017), donde el 66.3% perteneció a dicha categoría. Se encontró que al diagnóstico el 62% de los individuos se encontraba en estadios clínicos avanzados (III-IV), lo cual concuerda con lo encontrado por Solís *et al* (2021) en 293 pacientes con LDCBG en México. La detección en estadios avanzados puede estar dada por la demora de los pacientes para acudir al médico posterior a la presentación del primer síntoma, debido a que estos son similares a otras patologías leves (GOTEL, 2017).

Respecto al subtipo, obtenido por algoritmo de Hans el 49.4% fue subtipo Centro Germinal, mientras que el 50.6% No Centro Germinal, porcentajes similares a los obtenidos por Hans *et al* (2004) y Habara *et al* (2012). Tras la aplicación del régimen de quimioterapia con R-CHOP, el 53.2% de los pacientes tuvieron respuesta completa, mientras que el 46.8% presentaron respuesta no completa, dada por refractariedad al tratamiento, muerte o respuesta parcial a este, similar a lo

reportado por otros autores, donde las respuestas completas son mayores al 50% con régimen R-CHOP (Coiffier *et al*, 2016; Huang *et al*, 2020).

Distintos autores reportan porcentajes de respuesta completa menores al 50% con otros esquemas de quimioterapia como CHOP o esquemas de segunda línea como EPOCH (Etopósido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorubicina), ICE (Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido), MINE (Mesna, Ifosfamida, Mitoxantrona, Etopósido) y DHAP (Dexametasona, Cisplatino, Citarabina), donde la respuesta completa va del 34 al 50%. Además, el grado de toxicidad es mayor en estos, debido a su alta intensidad (Castellanos *et al*, 2010; Coiffier *et al*, 2002; González & López, 2022).

La frecuencia de genotipos y alelos del SNP C3435T en población sana ha sido reportada en México dentro de estudios comparativos con pacientes de diferentes neoplasias. Leal *et al* (2008) obtuvo que en población sana proveniente del este de México el 53% presentó genotipo CT, el 33% TT y el 14% CC y el alelo T fue más frecuente (60%) que el alelo C (40%)., mientras que Ortega *et al* (2015) en población sana de Ciudad de México y otros estados de la república mexicana obtuvo frecuencias alélicas del 51% para el alelo T y el 49% para el alelo C así como frecuencias genotípicas del 52% para CT, 25% para TT y el 23% para CC, concordando con los resultados obtenidos en este estudio donde el alelo de mayor frecuencia correspondió a T y los genotipos de mayor a menor frecuencia correspondieron a CT (56%), TT (23%) y CC (21%) en donadores sanos.

En cuanto a las frecuencias genotípicas y alélicas en pacientes con LDCBG se han realizado estudios en población asiática, como el realizado por Hu *et al* (2012) en China, donde obtuvo frecuencias del 47.4% para CT, 37% para CC y 15.6% para TT, además de frecuencia del 59% para el alelo C y del 41% para el alelo T, datos que concuerdan con las frecuencias obtenidas, donde el genotipo de mayor frecuencia correspondió a CT, seguido de CC y TT, así como el alelo C y T con mayor y menor frecuencia correspondientemente.

Al comparar las frecuencias genotípicas y alélicas entre ambos grupos (sanos y pacientes) no se encontraron diferencias significativas ($p=0.444$ y $p=0.259$,

respectivamente). Diferentes autores reportan variabilidad en cuanto al genotipo de C3435T asociado al riesgo de LDCBG. Liu *et al* (2020) encontraron el genotipo CC como riesgo para LDCBG ($p=0.005$) ya que este tenía mayor frecuencia en pacientes en comparación con sanos, mientras que Ni *et al* (2015) analizó 129 pacientes y 208 controles sanos de los cuales el genotipo TT mostró ser un factor de riesgo ($p<0.01$). En contraste Hu *et al* (2012) en su estudio con población del sur de China no encontraron asociación con ningún genotipo o alelo del SNP C3435T, pero si con el SNP T129C ($p=0.040$).

Al realizar la asociación de variables clínicas tanto con genotipo como en modelo dominante y recesivo no se obtuvo asociación con género, edad, LDH, leucocitos, plaquetas, hemoglobina, síntomas B, estado funcional, estadio clínico, sitios extranodales, R-IPI, respuesta al tratamiento (PET), recaída y muerte. Si bien la relación entre el SNP C3435T y dichas variables clínicas en pacientes con LDCBG ha sido poco estudiada los resultados son compatibles con los obtenidos por Liu *et al* (2020), donde se consideraron las variables clínicas de género, estadio clínico, LDH, ECOG, IPI, subtipo, síntomas B y respuesta al tratamiento resultando asimismo sin asociación. En contraste Ni *et al* (2016) abordó las mismas variables clínicas de las cuales ninguna a excepción de respuesta al tratamiento resultó relacionada al SNP C3435T, asociando el alelo C con respuesta completa.

El efecto que tiene el SNP C3435T en la farmacocinética y respuesta a drogas utilizadas dentro del régimen de quimioterapia (doxorrubicina y vincristina) para esta neoplasia ha sido poco descrito. Lal *et al* (2007) investigaron la influencia de tres polimorfismos (C1237T, G2677A-T y C3435T) en la disposición de doxorrubicina en pacientes con cáncer de pulmón, siendo los homocigotos CC-GG-CC respectivamente, los que presentaron menores niveles del fármaco en plasma comparados con los homocigotos TT- TT-TT. Indicando por lo tanto que este último genotipo se relaciona con una mayor expulsión del fármaco, mediado por proteína P-gp. Por otra parte, Plasschaert *et al* (2004) al analizar la influencia del SNP con la farmacocinética de vincristina en pacientes con leucemia aguda linfoblástica no encontraron asociación con ningún genotipo.

En el modelo dominante se encontró asociación con el subtipo, donde el 71.4% de pacientes de subtipo No Centro Germinal presentaron genotipo CC, dicho resultado contrasta con lo obtenido por Liu *et al* (2020) y Ni *et al* (2016) donde no encontraron relación con el subtipo o célula de origen, dicha diferencia pueden deberse al tamaño de muestra, al origen étnico de los pacientes analizados y a la diferencia de metodologías utilizadas para la detección del genotipo, ya que en comparación con el presente estudio donde se utilizó sonda TaqMan, en ambos estudios mencionados hicieron uso de ASP-PCR. Distintos autores han reportado que el subtipo tiene relevancia pronóstica, donde aquellos pacientes con subtipo No Centro Germinal tienen menor sobrevida global y libre de evento, en comparación con pacientes subtipo Centro Germinal (Haarer *et al*, 2006). Lo cual sugiere que el genotipo CC puede ser asociado a un mal pronóstico en pacientes con subtipo No Centro Germinal.

La relación de este SNP con la sobrevida y pronóstico de los pacientes independiente del subtipo ha sido estudiada por pocos autores. Ni *et al* (2016) reportan que genotipos con al menos un alelo T de C3435T presentó menor sobrevida libre de evento comparado con el genotipo sin alelo T (CC), mientras que Hu *et al* (2012) tomó en cuenta la combinación de polimorfismo C3435T y G2677T/A y aquellos pacientes con genotipo TT en ambos polimorfismos mostraron peor sobrevida global que aquellos con al menos un alelo C ($p=0.027$).

La relación entre C3435T y variables clínicas, así como respuesta al tratamiento es controversial, los resultados son diversos y en población mexicana son nulos los estudios en pacientes con LDCBG, por lo que se requiere de más investigación que contribuya a un mayor entendimiento de su relación en población mexicana, ya que se ha visto que la frecuencia de genotipos depende del origen étnico, lo cual origina resultados heterogéneos (Ameyaw *et al*, 2001; Schwab *et al*, 2003).

Se considera necesaria la inclusión de otros polimorfismos como G2677T/A y C1236T para la evaluación en conjunto del haplotipo, ya que en conjunto se considera que pueden afectar la especificidad de la proteína, así como también la inclusión de análisis de expresión de *ABCB1* y su correlación con el genotipo, con

el fin de conocer si en pacientes con esta neoplasia el genotipo afecta la expresión de la proteína codificada.

10 Conclusiones

- Se encontró que las frecuencias genóticas de C3435T, de mayor a menor frecuencia correspondieron a CT, TT y CC en pacientes con LDCBG.
- No se encontraron diferencias significativas en las frecuencias genóticas y alélicas del SNP C3435T de pacientes con LDCBG y donadores sanos.
- Se determinó que no hay relación entre el polimorfismo C3435T con la respuesta a quimioterapia con R-CHOP y con variables clínicas, a excepción de subtipo, donde el genotipo CC se relacionó con subtipo No Centro Germinal.

11 Literatura citada

Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., Attygalle, A. D., Araujo, I. B. O., Berti, E., *et al.* (2022). The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1720–1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.

Alonso, S., Caballero, M. D., Cortés, M., García, R., Hernández, C., Pardal, E., Sarandeses, M. P., Rotger, A., Setoain, X. & Simó, M. (2020). Guía de Geltamo: PET-TC en linfomas. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

American Cancer Society. (2023). Tipos de linfoma de células B. Disponible en <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/linfoma-no-hodgkin/acerca/linfoma-de-celulas-b.html>

Ameyaw, M. M., Regateiro, F., Li, T., Liu, X., Tariq, M., Mobarek, A., Thornton, N., Folayan, G. O., Githang'a, J., Indalo, A., Ofori-Adjei, D., Price-Evans, D. A., & McLeod, H. L. (2001). MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity. *Pharmacogenetics*, 11(3), 217–221. <https://doi.org/10.1097/00008571-200104000-00005>

Aranda Torrelio, E. (2010). Interpretación de la deshidrogenasa láctica. *Revista de la sociedad boliviana de pediatría*, 49(2), 132-134.

Armitage, J. O. (2005). *Staging Non-Hodgkin Lymphoma. CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 55(6), 368–376. doi:10.3322/canjclin.55.6.368

Astudillo, H., Ruiz, E., Martínez, J. & Ochoa, F. (2010). El pape de la quimiorresistencia en los tumores sólidos. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 9(3), 117-126.

Bakhshi, T. J., & Georgel, P. T. (2020). Genetic and epigenetic determinants of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood cancer journal*, 10(12), 123. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00389-w>

Baltar Martín, J. M., & Ortega, F. (2010). Ciclofosfamida en glomerulonefritis primarias y secundarias. *Nefrología (English Edition)*, 3(1), 9-15.

Basquiera A, Márquez M, Vijnovich A, Picon A, Zerga M. (2013). Linfoma difuso de células grandes B. En *Guía de Diagnóstico y Tratamiento* (pp. 251-274). Sociedad Argentina de Hematología. Disponible en: http://www.sah.org.ar/guias_hematolo.asp

Basso, K., & Dalla-Favera, R. (2015). Germinal centres and B cell lymphomagenesis. *Nature Reviews Immunology*, 15(3), 172-184.

Beltrán, B. E., & De La Cruz-Vargas, J. A. (2017). Características clínicas y sobrevida de los pacientes con linfoma de células grandes B difuso tratados con R-CHOP. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 17(2)

Brambila-Tapia A. J. (2013). MDR1 (*ABCB1*) polymorphisms: functional effects and clinical implications. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*, 65(5), 445–454.

Camus, V., Jardin, F., & Tilly, H. (2017). The value of liquid biopsy in diagnosis and monitoring of diffuse large b-cell lymphoma: recent developments and future potential. *Expert review of molecular diagnostics*, 17(6), 557–566. <https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1319765>

Carballo- Zarate, A., García-Horton, A., Palma-Berre, L. *et al.* (2018). Distribution of lymphomas in Mexico: a multicenter descriptive study. *J hematopathol*, 11, 99-105. <https://doi.org/10.1007/s12308-018-0336-0>

Castañeda-Ruiz, P., Rada, F. V., Serra-Jaramillo, R., Paz-Cornejo, E., & Salas-Sánchez, F. (2017). Linfoma difuso de células B grandes: ¿una sola enfermedad?. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 34, 551-559.

Castellanos, H., Ramos, C., Martínez, C., Montaña, E. & Collazo, J. (2010). Quimioterapia en linfoma no Hodgkin: 17 años de experiencia en el hospital general de México. *Rev Med Hosp Gen Mex*, 73, 213-8.

Checa-Caratachea, M. A. (2007). Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 20(3), 213-221.

Cerny, T., Borisch, B., Introna, M., Johnson, P., & Rose, A. L. (2002). Mechanism of action of rituximab. *Anti-cancer drugs*, 13, S3-10.

Cervantes, A. (2018). Resistencia a la quimioterapia: mecanismos y vías de modulación. *Investigación sobre el cáncer en España: de la Biología Molecular a la clínica*, 93-99

Coiffier, B., Lepage, E., Brière, J., Herbrecht, R., Tilly, H., Bouabdallah, R., ... & Gisselbrecht, C. (2002). CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 346(4), 235-242.

Coiffier, B., & Sarkozy, C. (2016). Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do?. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2016(1), 366–378. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.366>

Couoh-Uicab, Y. L., & Canto-Canché, B. B. (2020). Revisión de las características de los transportadores ABC involucrados en patogénesis fúngica: Review of characteristics of ABC transporters involved in fungal pathogenesis. *TECNOCIENCIA Chihuahua*, 4(2), 87-96. <https://doi.org/10.54167/tch.v4i2.716>

Cox, M. C., Nofroni, I., Ruco, L., Amodeo, R., Ferrari, A., La Verde, G., Cardelli, P., Montefusco, E., Conte, E., Monarca, B., & Aloe-Spiriti, M. A. (2008). Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic factor in diffuse-large-B-cell-lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, 49(9), 1745–1751. <https://doi.org/10.1080/10428190802226425>

D'souza, M. M., Jaimini, A., Bansal, A., Tripathi, M., Sharma, R., Mondal, A., & Tripathi, R. P. (2013). FDG-PET/CT in lymphoma. *The Indian journal of radiology & imaging*, 23(4), 354–365. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.125626>

Dean, M. & Allikmets, R. (2001). Complete Characterization of the Human ABC Gene Family. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 33(6), 475- 479. <https://doi.org/10.1023/a:1012823120935>

Del Río, M. A. G., & González, J. B. (2006). Fármacos antineoplásicos (y II): revisión. *Farmacía profesional*, 20(3), 42-46.

De la Serna, J. (2011). *AEAL Explica: Linfoma B Difuso de Células Grandes*. AEAL.

Dunford, A., Weinstock, D. M., Savova, V., Schumacher, S. E., Cleary, J. P., Yoda, A., Sullivan, T., Hess, J., Gimelbrant, A., Berounkhim, R., Lawrence, M., Getz, G & Lane, A. (2016). *Tumor-suppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias*. *Nature Genetics*, 49(1), 10–16. doi:10.1038/ng.3726

Fabrice, J., & Hervé T. (2013). Diffuse Large B-Cell Lymphoma. En A. Younes & B. Coiffier (Eds.), *Lymphoma: Diagnosis and Treatment*. (pp.177-202). Springer Science & Business Media.

Fernández Fresnedo, G., López-Hoyos, M., & Arias, M. (2009). Rituximab en el tratamiento de las enfermedades. *Nefrología (English Edition)*, 2(3), 24-33.

González, E. & López, A. (2022). Guía de GELTAMO para Tratamiento del Linfoma de Células Grandes B Difuso (LCGBD). Disponible en: <https://www.geltamo.com/descargas/documentos-publicos/114-nueva-guia-para-el-tratamiento-del-lcgbd-20/file>

Gualco, G., Weiss, L. M., & Bacchi, C. E. (2010). MUM1/IRF4: a review. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 18(4), 301-310.

Guerrero Africani, M. I. (2000). Neoplasias malignas. *Revista de Salud Pública*, 2(2), 173-187.

Guevara, N. M., Jaramillo, P. E., Rendón, J., & Gaviria, L. M. (2014). Caracterización de factores pronósticos en pacientes con linfoma B difuso de células grandes. *Acta Médica Colombiana*, 39(2), 137-147

Gottesman, M. M., Fojo, T., & Bates, S. E. (2002). Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nature reviews. Cancer*, 2(1), 48–58. <https://doi.org/10.1038/nrc706>

Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas. (2017). Día Mundial del Linfoma: Los oncólogos advierten del diagnóstico tardío de los pacientes con linfoma. Disponible en: <https://www.grupolinfomas.com/los-oncologos-advierten-del-diagnostico-tardio-de-los-pacientes-con-linfoma/>

Haarer, C. F., Roberts, R. A., Frutiger, Y. M., Grogan, T. M., & Rimsza, L. M. (2006). Immunohistochemical classification of de novo, transformed, and relapsed diffuse large B-cell lymphoma into germinal center B-cell and nongerminal center B-cell

subtypes correlates with gene expression profile and patient survival. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 130(12), 1819–1824. <https://doi.org/10.5858/2006-130-1819-ICODNT>

Habara, T., Sato, Y., Takata, K., Iwaki, N., Okumura, H., Sonobe, H., Tanaka, T., Orita, Y., Abd Al-Kader, L., Asano, N., Ennishi, D., & Yoshino, T. (2012). Germinal center B-cell-like versus non-germinal center B-cell-like as important prognostic factor for localized nodal DLBCL. *Journal of clinical and experimental hematopathology: JCEH*, 52(2), 91–99. <https://doi.org/10.3960/jslrt.52.91>

Hans, C. P., Weisenburger, D. D., Greiner, T. C., Gascoyne, R. D., Delabie, J., Ott, G., *et al.* (2004). Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*, 103(1), 275–282. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1545>

Haque, A., Sait, K., Alam, Q., Alam, M. Z., Anfinan, N., Wali, A., & Rasool, M. (2020). MDR1 Gene Polymorphisms and Its Association with Expression as a Clinical Relevance in Terms of Response to Chemotherapy and Prognosis in Ovarian Cancer. *Frontiers in genetics*, 11, 516.

Hedström, G., Peterson, S., Berglund, M., Jerkeman, M., Enblad, G., & Swedish Lymphoma Study Group. (2015). Male gender is an adverse risk factor only in young patients with diffuse large B-cell lymphoma—a Swedish population-based study. *Acta Oncologica*, 54(6), 924-9

Hernández-Ruiz, E., Alvarado-Ibarra, M., Lien-Chang, L. E. J., Banda-Garcia, L., Aquino-Salgado, J. L., Barragan-Ibanez, G., ... & Perez-Zuniga, J. M. (2021). Epidemiology and clinical characteristics of non-hodgkin lymphoma in Mexico. *World Journal of Oncology*, 12(1), 28.

Hodges, L. M., Markova, S. M., Chinn, L. W., Gow, J. M., Kroetz, D. L., Klein, T. E., & Altman, R. B. (2011). Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Pharmacogenetics and genomics*, 21(3), 152–161. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283385a1c>

Hong, J., Yoon, H. H., Ahn, H. K., Sym, S. J., Park, J., Park, P. W., Ahn, J. Y., Park, S., Cho, E. K., Shin, D. B., & Lee, J. H. (2013). Prognostic role of serum lactate dehydrogenase beyond initial diagnosis: a retrospective analysis of patients with diffuse large B cell lymphoma. *Acta haematologica*, 130(4), 305–311. <https://doi.org/10.1159/000353127>

Hu, L.-L., Yu, B., & Yang, J. (2012). *MDR1 polymorphisms associated with risk and survival in diffuse large B-cell lymphoma*. *Leukemia & Lymphoma*, 54(6), 1188–1193. doi:10.3109/10428194.2012.73698

Huang, H., Fan, L., Fu, D., Lin, Q., & Shen, J. (2020). Clinical characteristics and outcomes of patients with diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP-like or CHOP-like regimens: an 8-year experience from a single center. *Annals of Palliative Medicine*, 9(4), 1442-1452.

Instituto Mexicano del Seguro Social. (2009). Guía de Práctica clínica, Linfomas No Hodgkin en el Adulto, México.

Jaime, J & Gómez, D. (2015). Hematología. La sangre y sus enfermedades. (4ta ed) México: McGraw-Hill Interamericana Editores.

Jaramillo, A. C., Saig, F. A., Jansen, G., Peters, G., J. (2018). How to overcome ATP-binding cassette drug efflux transporter-mediated drug resistance? *Cancer Drug Resist.*1(1). 6-29 <http://dx.doi.org/10.20517/cdr.2018.02>

Jhanwar, Y. S., & Straus, D. J. (2006). The role of PET in lymphoma. *Journal of Nuclear Medicine*, 47(8), 1326-1334

Kimchi-Sarfaty, C.; Oh, J. M.; Kim, I.-W.; Sauna, Z. E.; Calcagno, A. M.; Ambudkar, S. V.; Gottesman, M. M. (2007). A "Silent" Polymorphism in the MDR1 Gene Changes Substrate Specificity. *Science*, 315(5811), 525–528. doi:10.1126/science.1135308

Kurtz, D. M., Scherer, F., Jin, M. C., Soo, J., Craig, A. F. M., Esfahani, M. S., Chabon, J. J., Stehr, H., Liu, C. L., Tibshirani, R., Maeda, L. S., Gupta, N. K., Khodadoust, M. S., Advani, R. H., Levy, R., Newman, A. M., Dührsen, U., Hüttmann, A., Meignan, M., Casasnovas, R. O., ... Alizadeh, A. A. (2018). Circulating Tumor DNA Measurements as Early Outcome Predictors in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(28), 2845–2853. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.5246>

Ladrón de Guevara, D., Briceño, G., Cid, S., Durán, F., Itriago, L., & Álvarez, M. (2017). Compromiso nodal y extranodal detectado con PET/CT en linfoma en etapificación. *Revista chilena de radiología*, 23(3), 91-97.

Lal, S., Wong, Z. W., Sandanaraj, E., Xiang, X., Ang, P. C., Lee, E. J., & Chowbay, B. (2008). Influence of ABCB1 and ABCG2 polymorphisms on doxorubicin disposition in Asian breast cancer patients. *Cancer science*, 99(4), 816–823. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2008.00744.x>

Leal-Ugarte, E., Gutiérrez, A. M., Macías, G. N., Peralta, L M., Durán, J., De La Luz Ayala, M. M., Partida, P. M., Barros, N. P., Ruiz, D. D., Moreno, O.J., Peregrina, S. J., Meza, E. J. (2008). MDR1 C3435T Polymorphism in Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukemia and in Healthy Individuals. *Human Biology*, 80(4), 449–455. doi:10.3378/1534-6617-80.4.449

Leukemia & Lymphoma Society. (2015). *Lymphoma*. Disponible en <https://www.ills.org/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/diagnosis/nhl-staging>

Lewinson, O., Livnat-Levanon, N. (2017). Mechanism of Action of ABC Importers: Conservation, Divergence, and Physiological Adaptations. *Journal of Molecular Biology*, 429(5), 606–619. doi:10.1016/j.jmb.2017.01.010

Li, S., Young, K. H., & Medeiros, L. J. (2018). Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*, 50(1), 74-87.

Liu, W., Li, Y., Zhao, Z., & Li, X. (2020). Clinical relevance of multi-drug resistance gene C3435T polymorphism in diffuse large B-cell lymphoma in Xinjiang. *Medicine*, 99(35).

Maloney, D. G., Smith, B., & Rose, A. (2002). Rituximab: mechanism of action and resistance. In *Seminars in oncology*, 29(1 Suppl 2), 2-9.

Martelli, M., Ferreri, A. J., Agostinelli, C., Di Rocco, A., Pfreundschuh, M., & Pileri, S. A. (2013). Diffuse large B-cell lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*, 87(2), 146–171. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.12.009>

McLachlan, T., Matthews, W. C., Jackson, E. R., Staudt, D. E., Douglas, A. M., Findlay, I. J., Persson, M. L., Duchatel, R. J., Mannan, A., Germon, Z. P., & Dun, M. D. (2022). B-cell Lymphoma 6 (BCL6): From Master Regulator of Humoral Immunity to Oncogenic Driver in Pediatric Cancers. *Molecular cancer research: MCR*, 20(12), 1711–1723. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-22-0567>

Meignan, M., Gallamini, A. & Haioun, C. (2009). Report on the first international workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, 50(8), 1257-1260.

Mishra, D., Singh, S., & Narayan, G. (2016). Role of B Cell Development Marker CD10 in Cancer Progression and Prognosis. *Molecular biology international*, 2016, 4328697. <https://doi.org/10.1155/2016/4328697>

Mizutani, H., Tada-Oikawa, S., Hiraku, Y., Kojima, M., & Kawanishi, S. (2005). Mechanism of apoptosis induced by doxorubicin through the generation of hydrogen peroxide. *Life sciences*, 76(13), 1439-1453.

Morales-Pérez, Mayasil, & García-Milian, Ana Julia. (2017). Papel de la superfamilia ABC en la resistencia farmacológica. *Horizonte sanitario*, 16(2), 93-101. <https://doi.org/10.19136/hs.v16i2.1469>

Mugnaini, E. N., & Ghosh, N. (2016). Lymphoma. *Primary care*, 43(4), 661–675. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2016.07.012>

Nedeljković, M., Tanić, N., Prvanović, M., Milovanović, Z., & Tanić, N. (2021). Friend or foe: ABCG2, ABCC1 and ABCB1 expression in triple-negative breast cancer. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*, 28(3), 727–736. <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01210-z>

Ni, Y., Xiao, Z., Yin, G., Fan, L., Wang, L., Zhu, H., Wu, H., Qian, S., Xu, W., Li, J., & Miao, K. (2015). The single nucleotide polymorphism and haplotype analysis of MDR1 in Chinese diffuse large B cell lymphoma patients. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 73, 24–28.

Ni, Y., Yin, G., Xiao, Z., Fan, L., Wang, L., Wu, Y., Wu, H., Qian, S., Xu, W., Li, J., Miao, K., & Qiu, H. (2016). MDR1 polymorphisms have an impact on the prognosis of Chinese diffuse large B cell lymphoma patients. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 37(1), 1237–1244.

NIH. (2016). Qué es el cáncer. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es#tipos-de-cncer>

Nikanjam, M., Kato, S., & Kurzrock, R. (2022). Liquid biopsy: current technology and clinical applications. *Journal of hematology & oncology*, 15(1), 131. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01351-y>

National Comprehensive Cancer Network. (2022). Guía para pacientes: Linfomas difusos de células B grandes. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>

Noboa, A., Colmener, L., Sánchez, E., Lupera, H. & Terán, J. (2018). Importancia de los criterios (o escala) de Deauville, en la valoración de respuesta temprana al tratamiento en linfomas con ¹⁸F-FDG PET/CT. *Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen*, 11, 27-34.

Ochi, Y., Kazuma, Y., Hiramoto, N., Ono, Y., Yoshioka, S., Yonetani, N., Matsushita, A., Imai, Y., Hashimoto, H., & Ishikawa, T. (2017). Utility of a simple prognostic stratification based on platelet counts and serum albumin levels in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. *Annals of hematology*, 96(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2819-3>

Olarte Carrillo, I., García Laguna, A. I., De la Cruz Rosas, A., Ramos Peñafiel, C. O., Collazo Jaloma, J., & Martínez Tovar, A. (2021). High expression levels and the C3435T SNP of the ABCB1 gene are associated with lower survival in adult patients with acute myeloblastic leukemia in Mexico City. *BMC Medical Genomics*, 14(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12920-021-01101-y>

Oliver, C., Guillermo, C., Martínez, P., & Díaz, L. (2013). Comparación entre CHOP-like y R-CHOP en pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de grandes células B y folicular: 10 años de experiencia del Hospital de Clínicas de Montevideo, Uruguay. *Revista médica de Chile*, 141(7), 844-852.

Organización Mundial de la Salud. (2023). Cáncer. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/cancer#tab=tab_1

Ortega, A., Dorado, P., Fricke, I., Jung, H., Monroy, N., Martínez, I. E., Familiar, I., Peñas, E., Llerena, A. & López, M. (2015). CYP2C9, CYP2C19, ABCB1 genetic polymorphisms and phenytoin plasma concentrations in Mexican-Mestizo patients with epilepsy. *The Pharmacogenomics Journal*, 16(3), 286–292. doi:10.1038/tpj.2015.45

Padala SA, Kallam A. Diffuse Large B Cell Lymphoma. (Actualización 2022 Abril 28). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Enero: Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557796/>

Pasqualucci, L., & Dalla-Favera, R. (2018). Genetics of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 131(21), 2307-2319.

Pérez-Cruz, P. E., & Acevedo, F. (2014). Escalas de estado funcional (o performance status) en cáncer. *Gastroenterol latinoam*, 25(3), 219-226.

Pérez-Zúñiga, J. M., Aguilar-Andrade, C., Álvarez-Vera, J. L., Augusto-Pacheco, M., Báez-Islas, P. E., Bates-Martín, R. A., ... & Alvarado-Ibarra, M. (2018). Linfomas no Hodgkin de estirpe B. *Revista de Hematología*, 19(4), 189-214.

Plasschaert, S. L., Groninger, E., Boezen, M., Kema, I., de Vries, E. G., Uges, D., Veerman, A. J., Kamps, W. A., Vellenga, E., de Graaf, S. S., & de Bont, E. S. (2004). Influence of functional polymorphisms of the MDR1 gene on vincristine pharmacokinetics in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 76(3), 220–229. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.05.007>

Puckett, Y., Gabbar, A., & Bokhari, A. A. Prednisone. (Actualización 2022 mayo 08). StatPearls. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534809/>

Purnamasidhi, C. A. W., Suega, K., & Bakta, I. M. (2019). Association between Lactate Dehydrogenase Levels to the Response of Non-Hodgkin Lymphoma in Elderly Patients Who Treated with First-Line Chemotherapy in Sanglah General Hospital. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 7(12), 1984–1986. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.470>

Radkiewicz, C., Bruchfeld, J. B., Weibull, C. E., Jeppesen, M. L., Frederiksen, H., Lambe, M., Lasse, J., Tarec, C., Karin, E. & Wästerlid, T. (2023). Sex differences in lymphoma incidence and mortality by subtype: A population-based study. *American Journal of Hematology*, 98(1), 23-30.

Rodríguez, R. (2013). *Vedemécum académico de medicamentos*. (6ta ed.) UNAM.

Romero-Guadarrama, M. B., Hernández-González, M. M., Durán-Padilla, M. A., Mandujano-Álvarez, G., & Alcántara-Vásquez, A. (2006). Linfoma B difuso de células grandes. Características patológicas y de inmunofenotipo en 148 pacientes estudiados en el Hospital General de México. *Revista Médica del Hospital General de México*, 69(4), 192-198.

Ron-Guerrero, C. S., Ron-Magaña, A. L., Medina-Palacios, C. L., & López-Flores, F. (2015). Epidemiología de los linfomas del Centro Estatal de Cancerología de Nayarit. *Revista de Hematología*, 16(2), 109-114

Rosenwald, A., Wright, G., Leroy, K., Yu, X., Gaulard, P., Gascoyne, R. D., Chan, W. C., *et al.* (2003). Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *The Journal of experimental medicine*, 198(6), 851–862. <https://doi.org/10.1084/jem.20031074>

Ruppert, A. S., Dixon, J. G., Salles, G., Wall, A., Cunningham, D., Poeschel, V., ... & Schmitz, N. (2020). International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood*, 135(23), 2041-2048.

Ruiz Gómez, M. J., Souviron Rodríguez, A., & Martínez Morillo, M.. (2002). P-glycoprotein, a membrane pump that represents a barrier to chemotherapy in cancer patients. *Anales de Medicina Interna*, 19(9), 49-57.

Sehn, L. H., & Salles, G. (2021). Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine*, 384(9), 842–858. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2027612>

Seki, R., Ohshima, K., Nagafuji, K., Fujisaki, T., Uike, N., Kawano, F., ... & Okamura, T. (2010). Rituximab in combination with CHOP chemotherapy for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in Japan: a retrospective analysis of 1,057 cases from Kyushu Lymphoma Study Group. *International journal of hematology*, 91, 258-266.

Serna, J. (2011). Linfoma B difuso de células grandes: Información general sobre la enfermedad. España: AEAL.

Serra Valdés, M. Á., Borrego Moreno, Y., & Viera García, M. (2019). Linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes. Presentación de un caso. *Revista Finlay*, 9(3), 226-231.

Shannon-Lowe, C., Rickinson, A. B., & Bell, A. I. (2017). Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 372(1732), 20160271. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0271>

Sharif, A., Kheirkhah, D., Reza Sharif, M., Karimian, M., & Karimian, Z. (2016). ABCB1-C3435T polymorphism and breast cancer risk: a case-control study and a meta-analysis. *Journal of the Balkan Union of Oncology*, 21(6), 1433–1441.

Shastri B. S. (2002). SNP alleles in human disease and evolution. *Journal of human genetics*, 47(11), 561–566. <https://doi.org/10.1007/s100380200086>

Solís-Armenta, R., Cacho-Díaz, B., Gutiérrez-Hernández, O., & Candelaria-Hernández, M. (2021). Central Nervous System International Prognostic Index Impacts Overall Survival in Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated with R-Chop in a third Level Cancer Center from Mexico: A Survey of 642 Patients. *Revista de investigación clínica*, 73(4), 231-237

Schwab, M., Eichelbaum, M., & Fromm, M. F. (2003). Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 43, 285–307. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.140233>

Škubník, J., Pavlíčková, V. S., Ruml, T., & Rimpelová, S. (2021). Vincristine in combination therapy of cancer: emerging trends in clinics. *Biology*, 10(9), 849.

Suarez, A. M., Gallo, E. A. R., De La Peña, M. J., Mata, J. F., Montero, C. P., Baldo, P. A., ... & Fernandez, V. M. D. V. (2022). Criterios de respuesta metabolica pet-ct en linfomas. *Seram*, 1(1).

Tanabe, M., Ieiri, I., Nagata, N., Inoue, K., Ito, S., Kanamori, Y., Takahashi, M., Kurata, Y., Kigawa, J., Higuchi, S., Terakawa, N., & Otsubo, K. (2001). Expression

of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 297(3), 1137–1143.

Tarantul V. Z. (2006). Virus-associated lymphomagenesis. *International journal of biomedical science: IJBS*, 2(2), 101–113.

Thorn, C. F., Oshiro, C., Marsh, S., Hernandez-Boussard, T., McLeod, H., Klein, T. E., & Altman, R. B. (2011). Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenetics and genomics*, 21(7), 440

Tilly, H., Da Silva, M. G., Vitolo, U., Jack, A., Meignan, M., Lopez-Guillermo, A., ... & Ladetto, M. (2015). Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 26, v116-v125.

Tisi, M. C., Bozzoli, V., Giachelia, M., Massini, G., Ricerca, B. M., Maiolo, E., D'Alo', F., Larocca, L. M., Piciocchi, A., Tjalsma, H., Swinkels, D. W., Voso, M. T., Leone, G., & Hohaus, S. (2014). Anemia in diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: the role of interleukin-6, hepcidin and erythropoietin. *Leukemia & lymphoma*, 55(2), 270–275. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.802314>

Torrades-Olivia, S. (2002). Diversidad del genoma humano: los polimorfismos. *Offarm: farmacia y sociedad*, 21(5), 122-126.

Troncoso, P., & Mosher, P. (2018). Hipomanía y corticoides en pacientes oncológicos. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 56(3), 169-176.

Vaidyanathan, A., Sawers, L., Gannon, A. L., Chakravarty, P., Scott, A. L., Bray, S. E., Ferguson, M. J., & Smith, G. (2016). ABCB1 (MDR1) induction defines a common resistance mechanism in paclitaxel- and olaparib-resistant ovarian cancer cells. *British journal of cancer*, 115(4), 431–441. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.203>

Wang, L., & Li, L. R. (2020). R-CHOP resistance in diffuse large B-cell lymphoma: biological and molecular mechanisms. *Chinese medical journal*, 134(3), 253–260. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001294>

Wolking, S., Schaeffeler, E., Lerche, H., Schwab, M., & Nies, A. T. (2015). Impact of Genetic Polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-Glycoprotein) on Drug Disposition and Potential Clinical Implications: Update of the Literature. *Clinical pharmacokinetics*, 54(7), 709–735. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0267-1>

Wu, F. T., Lu, L., Xu, W., & Li, J. Y. (2019). Circulating tumor DNA: clinical roles in diffuse large B cell lymphoma. *Annals of hematology*, 98(2), 255–269. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3529-9>

Xiao, Q., Zhou, Y., & Lauschke, V. M. (2020). Ethnogeographic and inter-individual variability of human ABC transporters. *Human genetics*, 139(5), 623–646. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02150-6>

Xiaohui, S., Aiguo, L., Xiaolin, G., Ying, L., Hongxing, Z., & Yilei, Z. (2014). Effect of ABCB1 polymorphism on the clinical outcome of osteosarcoma patients after receiving chemotherapy. *Pakistan journal of medical sciences*, 30(4), 886–890. <https://doi.org/10.12669/pjms.304.4955>

Yin, G., Xiao, Z., Ni, Y., Qu, X., Wu, H., Lu, H., et al. (2016). Association of MDR1 single-nucleotide polymorphisms and haplotype variants with multiple myeloma in Chinese Jiangsu Han population. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 37(7), 9549–9554.