



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”

“Linfoma no Hodgkin en pacientes con VIH: características clínicas y predictores de supervivencia en el Hospital General de México”

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

Facultad de Medicina



**PRESENTA
Dra. Isabel Jacobo Rico**

**ASESOR DE TESIS
Dr. Juan Francisco Zazueta Pozos**

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 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.

Agradecimientos

Primero agradezco a Dios, ese ser supremo que ha sido mi guía, por darme la fortaleza y la sabiduría para lograr mis objetivos por más difícil que parezca, por colocarme siempre en el lugar correcto y el momento adecuado.

Agradezco a mi madre, la maestra Leo por ser mi consejera, mi fuerza, por nunca soltarme, por creer y confiar en mí, por nunca dudar y ser ese motor y esa inspiración, gracias por caminar a mi lado sin importar nada. Mamá lo hemos logrado una vez más.

Agradezco a mi asesor de tesis, Dr Zazueta por ser un ejemplo de dedicación y entrega, por sus enseñanzas y ejemplo de gentileza y amabilidad hacia los pacientes, siempre el más noble.

Agradezco a mis asesores metodologicos Dr. Gilberto y Dr. Adan por trabajar conmigo y dedicar de su tiempo a este trabajo, que no fue fácil construir, pero ha valido la pena, gracias por su consejo y ejemplo.

Agradezco a mis profesores por las enseñanzas, a mis compañeras de residencia con las que formamos un gran equipo, pero en especial a ti Karen, por ser mi partner, por ser amiga, confidente y hermana de vida, al final se logro (una lloradita y a seguir); a los pacientes del servicio de hematología que me hicieron crecer como profesionista y a todo el personal médico y no médicos dentro y fuera del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, por enseñarme tanto.

Abreviaturas

ALC: Recuento Absoluto de Linfocitos

AMC: AIDS Malignance Consortium

CD4: Células T de Diferenciación 4

GP120: Glicoproteína 120

HHV8: Herpesvirus Humano-8

Ig: Inmunoglobulina

LB: Linfoma de Burkitt

LDCGB: Linfoma Difuso de Células B Grandes

LF: Linfoma Folicular

LNH: Linfoma No Hodgkin

LPSNC: Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central

MTX: Metrotexate

NCI: *National Cancer Institute* (Instituto Nacional de Cancer)

OMS: Organización Mundial de la Salud

RC: Respuesta Completa

R-CHOP: Rituximab más Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisona)

R-EPOCH: Rituximab, Etopósido, Prednisona, Oncovina, Ciclofosfamida e Hidroxidaunorrubicina

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

SG: Supervivencia Global

SLE: Supervivencia Libre de enfermedad

TARc: Terapia Antirretroviral Combinada Eficaz

VEB: Virus de Epstein-Barr

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

Resumen	6
1. Antecedentes:	8
1.1. Epidemiología	9
1.2. Fisiopatología.....	10
1.3. Clasificación y subtipos histológicos más frecuentes asociados a VIH	11
1.3.1. Linfomas difusos de células B grandes (LDCGB)	11
1.3.2. Linfoma de Burkitt (LB).....	12
1.3.3. El linfoma plasmablastico (LPB)	12
1.3.4. El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC)	13
1.4. Estadificación e Índice pronóstico.....	13
1.5. Tratamiento	13
2. Planteamiento del Problema.....	15
3. Justificación	16
4. Hipótesis.....	17
5. Objetivo general:.....	17
5.1. Objetivos específicos:.....	17
6. Material y métodos	18
6.1. Diseño de estudio.....	18
6.2. Población y tamaño de la muestra	18
6.2.1. Cálculo del tamaño de muestra	18
6.3. Criterios de selección	19
6.3.1. Criterios de inclusión	19
6.3.2. Criterios de exclusión	19
6.4. Variables de estudio	20
6.5. Procedimiento	23
6.6. Flujograma	23
6.7. Análisis estadístico.....	24
6.8. Aspectos éticos y de bioseguridad.....	24

7. Resultados.....	25
8. Discusión	29
9. Conclusiones.....	31
10. Referencias Bibliográficas.....	32
11. Anexos	35

Resumen

Antecedentes: El linfoma no Hodgkin (LNH) es una neoplasia maligna hematológica que se presenta con mayor frecuencia en pacientes inmunocomprometidos, como aquellos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), siendo la incidencia más alta en pacientes VIH positivos que en la población general, lo que genera la necesidad de atención médica. Con la llegada de la terapia antirretroviral (TAR), la esperanza de vida de los pacientes con VIH ha aumentado considerablemente, modificando también el panorama de enfermedades asociadas, incluyendo los linfomas. La presente investigación tiene como objetivo evaluar la correlación de diferentes factores de riesgo con la supervivencia de pacientes con Linfoma no Hodgkin asociado a VIH en el Hospital General de México.

Material y métodos: Estudio de cohorte, observacional, retrospectivo y analítico que incluyó registros clínicos de pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin asociado a VIH atendidos en el servicio de Hematología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Se recopilaron los datos sobre variables demográficas, comorbilidades asociadas, recuento de linfocitos CD4 y carga viral de ARN del VIH.

Resultados

En este estudio se incluyeron un total de 33 registros clínicos de pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin asociado a VIH. La mediana de la edad poblacional fue de 35 años con un rango de 19 – 57 años. El 87.9% (n=29) de la población fue hombre, mientras que solo el 12.1% (n=4) fueron mujeres. La mediana de conteo de CD4 al diagnóstico fue de 154.00 células/mm³ (4–1050 células/mm³), de los cuales el 63.6% (n=21) presentaron un conteo <200 células/mm³.

De acuerdo con el diagnóstico histológico, el 51.5% (n=17) fueron Linfomas No Hodgkin de Células B Grandes, el 45.4% (n=15) fueron linfomas plasmablasticos y solo el 3.1% (n=1) fueron linfomas de SNC. El 75.8% (n=25) mostró haber recibido tratamiento antirretroviral previo al diagnóstico.

La presencia de tratamiento antirretroviral previo al diagnóstico resultó ser un factor protector para la supervivencia RM 0.052 (p=0.004), pero no para la respuesta al tratamiento RM 0.282 (p=0.132). El conteo de CD4 mostró una significancia estadística de p= 0.027, teniendo además efecto estadísticamente significativo con la respuesta al tratamiento (p=0.047), siendo el 84.6% de las no respuestas (n=11) parte del grupo con un conteo < 200. Se encontró una supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a un año clasificado por el conteo de CD4 al diagnóstico, donde la mediana de seguimiento de la supervivencia global fue de 5 meses (1-12 meses) y la de supervivencia libre de enfermedad fue de 4 (1 -12 meses).

Conclusiones

Nuestros hallazgos proporcionan información valiosa sobre la presentación clínica y los desenlaces del LNH asociado al VIH en el contexto de un hospital específico en México. Si bien

existen similitudes con estudios realizados en otras regiones, también se evidencian peculiaridades que refuerzan la necesidad de enfoques locales para el manejo de esta enfermedad. Futuros estudios deberían considerar la inclusión de variables genéticas y del entorno para un entendimiento más profundo de los mecanismos subyacentes al desarrollo de LNH en pacientes con VIH

PALABRAS CLAVE: Linfoma no Hodgkin, Inmunodeficiencia Humana Adquirida, supervivencia global, linfoma difuso de células B grandes, linfoma plasmablastico, linfoma primario del sistema nervioso central.



1. Antecedentes:

A nivel mundial, el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) sigue siendo un problema de salud crítico. En 2020, 37,7 millones y 1,5 millones de personas vivían con el VIH y se habían infectado recientemente con él en todo el mundo, respectivamente. Además, cerca de 680.000 personas murieron por enfermedades asociadas al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).¹

La infección por VIH tiene un impacto directo en el desarrollo de algunas neoplasias debido a su efecto sobre las células T CD4+ y la alteración de la inmunovigilancia.²

Las neoplasias linfoides, en particular el linfoma no Hodgkin, son las principales neoplasias malignas hematológicas que ocurren con mayor frecuencia en relación con la infección de VIH.³ Estas se han convertido en la principal causa de morbilidad y mortalidad en personas VIH positivas a medida que su esperanza de vida ha mejorado en la era de la terapia antirretroviral. Como resultado, entre el 25% y el 40% de las personas que viven con VIH/SIDA desarrollan tumores malignos. Más del 28% de las muertes relacionadas con el VIH se atribuyen a tumores malignos, y más del 40% de las personas infectadas por el VIH acaban siendo diagnosticadas con linfomas asociados al SIDA.²

Los linfomas asociados al VIH se desarrollan a partir de linfocitos T y B, células del sistema inmunológico, en diversas etapas de diferenciación. Casi el 90% de los linfomas se originan en células B. Estos son tumores que tienen características invasivas y de rápida propagación. Si no se trata, puede provocar la muerte a las pocas semanas o meses de ser diagnosticado.³

Inicialmente, los linfomas asociados al VIH se describían por la morfología y la ubicación primaria, como los sistémicos, el primario de sistema nervioso central y de cavidad corporal. Sin embargo, la organización mundial de la salud (OMS) ahora las clasifica como entidades patológicas distintas según la morfología, el inmunofenotipo y las alteraciones moleculares.³⁻⁴



Además, las personas con VIH, presentan con frecuencia coinfecciones virales, como el virus de Epstein-Barr (VEB) y el herpesvirus humano-8 (HHV8), que se sabe, están involucrados en la linfomagénesis.⁴ En los primeros años de la pandemia de SIDA, la asociación de la infección por VIH con varias neoplasias hematológicas se incluyó en la definición de SIDA de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU. de 1993, incluido el linfoma difuso de células B grandes (LDCGB), el linfoma de Burkitt (LB) y linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC). Antes del desarrollo de una terapia antirretroviral combinada eficaz (TARc), el riesgo relativo de LNH se estimaba entre 60 y 200 veces, en comparación con la población general y, en particular, 98 veces para el LDCBG⁵.

1.1. Epidemiología

A nivel mundial, el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) sigue siendo un problema de salud crítico. En 2020 cerca de 680.000 personas murieron por enfermedades asociadas al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)⁶.

El uso generalizado de TARc condujo a una mejora sustancial en la esperanza de vida de las personas con VIH, dando lugar a cambios en la demografía de la población de personas con VIH, que hoy en día son de mayor edad, en su mayoría virológicamente suprimidas y, en general, tienen recuentos más altos de células T CD4+. En este contexto, la incidencia de cánceres relacionados con el SIDA en pacientes inmunocomprometidos ha disminuido, pero la incidencia de cáncer sigue siendo mayor en inmunocomprometidos, que entre la población general.⁸

En México, el linfoma no Hodgkin (LNH) es el linfoma más frecuente, y los eventos definitorios del SIDA siguen siendo la principal causa de mortalidad. En un estudio publicado en 2018 se determinaron las frecuencias y subtipos de los principales linfomas no Hodgkin y Hodgkin en la población mexicana, donde las neoplasias tuvieron una distribución uniforme entre sexos. Los principales linfomas de células B maduras fueron el linfoma difuso de células B grandes (LDCGB) (56 %; IC 95 % 54,39–57,39) y el linfoma folicular (LF) (20 %; IC 95 % 18,92–21,34).⁹

En una revisión realizada del año 2000 al 2005 en el Hospital General de México, se reportó a los LNH en el primer sitio de las neoplasias diagnosticadas en el servicio de Hematología, con un total de 616; que corresponde a 32.5% del total y a 82.6% de todos los linfomas. Se dio un promedio de 102.6 casos nuevos por año, con edades en el rango de 15 a 87 años, con una mediana de 48. Con relación a la variedad histológica, el linfoma difuso de células grandes (LDCG) fue el más frecuente de los LNH (62.9%), seguido por el de linfocitos pequeños (4%) y los anaplásicos, T periféricos y foliculares (2% cada uno). Siendo el grupo de edad más afectado el de 70 años y mayores, el de menor incidencia de 25 a 29 años.¹⁰

1.2. Fisiopatología

Los principales mecanismos de patogénesis que se han planteado como hipótesis para la linfomagénesis relacionada con el VIH son la inmunodeficiencia, la estimulación antigénica crónica y la capacidad de infectar células cancerosas que inician la carcinogénesis directa.¹¹

La pérdida progresiva del grupo de células T de diferenciación 4 (CD4) durante el período de infección por VIH conduce a inmunodeficiencia, tanto los factores virales como los del huésped desempeñan un papel importante en la pérdida de células T CD4.¹¹⁻¹²

La síntesis de anticuerpos policlonales se ha relacionado con la desregulación inmunitaria, incluida la disfunción de las células B, la disfunción de las células dendríticas, la hipergammaglobulinemia y las respuestas de anticuerpos específicos de patógenos débilmente inducibles. Se ha demostrado que las partículas virales del VIH que interactúan directamente entre sí, como la glicoproteína 120 (GP120), afectan la actividad de las células B y el cambio de clase de inmunoglobulina (Ig). La expresión de CD39 y CD73, que son cruciales para la inhibición de las actividades de las células T mediada por células B y el inicio del cambio de clase de inmunoglobulina, se redujo en las infecciones por VIH. Debido a un cambio defectuoso del isotipo de IgG provocado por la infección por VIH, esto provoca una respuesta de IgG retrasada y disminuida. En general, tanto la inmunodeficiencia como las disfunciones inmunes parecen

subsidiar el crecimiento de LNH relacionado con el SIDA a través de la pérdida del control mediado por células T sobre la proliferación excesiva de células B y la infección por VEB.¹²

1.3. Clasificación y subtipos histológicos más frecuentes asociados a VIH

La clasificación del linfoma no Hodgkin ha evolucionado significativamente con el tiempo. Actualmente la clasificación más aceptada es la proporcionada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que identifica más de 50 subtipos diferentes basados en características morfológicas, inmunofenotípicas, genéticas y clínicas.¹²⁻¹³

Dentro de los subtipos de linfomas no Hodgkin que ocurren en personas infectadas por el VIH se describen con mayor frecuencia los siguientes:

1.3.1. Linfomas difusos de células B grandes (LDCGB)

Ocurre en sitios ganglionares o extraganglionares, siendo el tracto gastrointestinal el sitio más común, principalmente en pacientes gravemente inmunodeprimidos. Es el subtipo de linfoma asociado al VIH/SIDA más común y comprende alrededor del 45 al 50 % de todos los linfomas observados en este grupo.¹³

En el contexto del VIH, los LDCGB se han dividido según la morfología celular en categorías centroblásticas e inmunoblásticas. El tipo inmunoblástico se asocia con mayor frecuencia con la infección por VEB, con tasas reportadas que se acercan al 90%. Los pacientes con la variante inmunoblástica suelen tener SIDA muy avanzado y están significativamente inmunodeprimidos, por lo que la frecuencia de este subtipo ha disminuido drásticamente con el uso generalizado de TARc en Estados Unidos y Europa. Basado en el origen celular y la expresión de un algoritmo de conjunto de genes, LDCG se dividió en perfiles de expresión génica de células B del centro germinal (GCB) y células B activadas (ABC).¹⁴

1.3.2. Linfoma de Burkitt (LB)

El linfoma de Burkitt es el segundo subtipo más común de LNH que se presenta en pacientes VIH positivos con un recuento de células CD4 relativamente alto. Los pacientes suelen tener un estado funcional deficiente y niveles elevados de lactato deshidrogenasa. La afectación extranodal es frecuente y la afectación del sistema nervioso central ocurre en 8 a 28% de los casos. Ocurre con frecuencia a una edad más temprana y los recuentos de células CD4 son superiores a 200 células/ μ L. Surge de las células B y es un tipo de tumor de rápido crecimiento. Además, es letal si no se trata y representa del 10 al 35% de los linfomas que definen el SIDA.¹⁵ Las células neoplásicas exhiben positividad CD19, CD20, CD79a y pax5, pero no a BCL6.¹⁶

1.3.3. El linfoma plasmablastico (LPB)

Subtipo relativamente poco común de LNH que recientemente se ha identificado como un linfoma inmunoblástico difuso con proliferación difusa de células neoplásicas gigantes, la mayoría de los cuales son inmunoblastos B que se asemejan a las células plasmáticas. Las principales áreas de participación son las cavidades gastrointestinales y orales. Representa alrededor del 3-12 % de todos los linfomas relacionados con el SIDA. Tiende a ocurrir cuando el recuento de CD4+ es inferior a 200/ μ L y es un síntoma temprano de la infección por VIH en alrededor del 5% de los pacientes, su patogénesis probablemente esté relacionada con mutación BCL-6, los reordenamientos BCL-2 y la mutación P53, además infección por el VEB.¹⁵

Las células tumorales se parecen a los inmunoblastos en términos de forma e inmunofenotipo, y su índice de proliferación de Ki67 es con frecuencia superior al 90 %. Las células tumorales muestran marcadores de células plasmáticas como MUM-1, VS38c y CD38 y ocasionalmente expresan el marcador de células B amplias CD79a. Ni el marcador de células B CD20 ni el antígeno leucocitario común CD45 se expresan por ellos.¹⁷

1.3.4. El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC)

Forma extra nodular de NHL que se limita al cerebro, la médula espinal o los ojos. Es un tipo de LDCGB con subtipo inmunoblástico. Los pacientes VIH positivos tienen un estado de rendimiento más bajo, altos niveles de deshidrogenasa láctica (LDH) y una supervivencia general más corta. La mayoría de las personas presentan recuento medio de CD4 de $30 \times 10^6/L$. Representa hasta el 15% de los pacientes con SIDA en comparación con el 1 % en las poblaciones generales. Antes del desarrollo de la terapia antiretroviral, las personas tenían un riesgo de 3.600-5.000 veces mayor de desarrollar linfoma del sistema nervioso central. Se observa con mayor frecuencia en grupos de edad entre 20 y 60 años en comparación con los mayores de 60 años en la PCNSL no relacionada con el VIH.¹⁷

Alrededor del 95 % son predominantemente de origen de células B. Esto se caracteriza por inmunoblastos con características plasmacitoides. Estas células expresan marcadores relacionados con la diferenciación de células plasmáticas como CD138 y 60-80% BCL-6, que es el marcador de una célula B del centro germinal, y la regulación a la baja de los marcadores de células B maduras, como CD20 y CD45.¹⁸

1.4. Estadificación e Índice pronóstico

La estadificación define la ubicación y extensión de la enfermedad, sugiere información de pronóstico, permite comparaciones entre estudios y proporciona una línea de base con la cual se puede comparar la respuesta o la progresión de la enfermedad.¹⁹

Usando actualmente la clasificación de estadificación de Lugano, misma que se muestra en la **tabla 1**. Además de utilizar el Índice pronóstico internacional del linfoma no Hodgkin (IPI) para linfomas agresivos, representado en la **tabla 2**.

1.5. Tratamiento

En la era anterior a la terapia antirretroviral combinada, el tratamiento de linfomas agresivos con quimioterapia en dosis estándar se asoció con altas tasas de toxicidad e infecciones oportunistas. Se evaluaron regímenes de quimioterapia en dosis bajas y regímenes de quimioterapia intensiva adaptados al riesgo, con malos resultados. Después de la introducción del TARc, los pacientes con LNH relacionado con el VIH presentaron una inmunidad mejorada, un mejor estado funcional y una mayor tolerancia a la quimioterapia estándar.²⁰

Se ha aprobado una combinación de quimioterapia y terapia dirigida para el tratamiento del LNH CD20⁺, y los regímenes de quimioterapia aprobados incluyen R-CHOP (rituximab más ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) y R-EPOCH (rituximab, etopósido, prednisona, oncovina, ciclofosfamida e hidroxidaunorrubicina). En un estudio del Reino Unido de pacientes con LDCBG tratados con regímenes basados en rituximab, los pacientes con infección por VIH tuvieron tasas de supervivencia general (SG) a 5 años significativamente mayores (78 % frente a 64 %, P = 0,03) y tasas de supervivencia libre de enfermedad (94 % vs. 77%, P = 0,03), en comparación con aquellos sin infección por VIH.²¹

Varios estudios fase 2 realizados por el AIDS Malignance Consortium (AMC) y el National Cancer Institute (NCI) han demostrado tasas de respuesta completa (RC) más altas (73 % a 91 %) cuando la quimioterapia basada en EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina) se administra como una infusión intravenosa continua durante 96 horas, en combinación con el anticuerpo anti-CD20 rituximab, en comparación con las tasas observadas anteriormente con R-CHOP convencional (ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina, vincristina y prednisolona con rituximab; 57% en el ensayo AMC-010). También se observaron mejores tasas de RC y supervivencia general (SG) para EPOCH en comparación con CHOP en un análisis conjunto de 1546 pacientes con LNH-VIH. Los regímenes de infusión, como EPOCH, pueden evitar la alta expresión del gen 1 de resistencia a múltiples fármacos mediante una exposición prolongada y continua al fármaco. EPOCH^{+/-} R se presenta actualmente como el régimen preferido para el tratamiento de pacientes con linfoma difuso de células B grandes asociado al VIH (VIH-DLBCL), y linfoma plasmablastico (LPB). según las pautas actuales de la Red Nacional

Integral del Cáncer. La dosis inicial de ciclofosfamida se basó en el recuento inicial de CD4 y se ajustó aún más la dosis en función del nadir absoluto de neutrófilos y plaquetas.²¹⁻²²

El recuento de CD4 en sangre al inicio del estudio también tuvo consecuencias. La mediana del recuento inicial de células CD4 fue de 190 células por milímetro cúbico. El ochenta y cinco por ciento de los pacientes con un recuento de CD4 >200 lograron RC en comparación con sólo el 45% si el recuento absoluto de CD4 era <100. Este parámetro no suele informarse en series grandes de pacientes con LDCBG que no tienen VIH. Un sustituto del recuento de CD4 es el recuento absoluto de linfocitos, y un recuento bajo se asocia con un resultado inferior en LNH DCGB.²²

En el caso de LNH primario de sistema nervioso central la mayoría de las personas VIH positivas han recibido regímenes de quimioterapia de alta dosis de metotrexato (MTX) y dosis altas de citarabina. El uso de tratamiento antiretroviral aumenta las células T CD4 y extiende la supervivencia a más de 18 meses. En un análisis retrospectivo realizado por Biggar et al, el 29 % de los pacientes con linfoma del SNC asociado al VIH sobrevivieron más de 24 meses.²³

2. Planteamiento del Problema

En México los pacientes con diagnóstico de VIH, enfrentan un riesgo mayor de desarrollar LNH, debido a la inmunosupresión causada por el virus. Dentro de los desafíos actuales que se presentan en nuestro país se encuentran los diagnósticos tardíos y la falta de acceso a servicios de salud adecuados en algunas regiones del país, retrasando aún más el diagnóstico o tratamiento. A pesar de que el VIH se ha considerado un problema de salud pública y se ha prestado mayor atención a la introducción temprana de terapias antirretrovirales, la incidencia de linfoma no Hodgkin (LNH) sigue siendo una preocupación persistente en nuestro sistema de

salud. La complejidad del tratamiento y los costos elevados de los medicamentos, fungen como factores de riesgo adicionales para estos pacientes.

La falta de investigaciones en este tipo de población dificulta la implementación de políticas de salud adecuadas y efectivas. En la actualidad, son pocos los registros que se tienen sobre el comportamiento de la enfermedad y no se cuentan con modelos que permitan predecir la supervivencia como sí los hay en otros tipos de cánceres.

Por lo tanto, con base a lo anterior, se decidió formular la siguiente pregunta de investigación: ¿Qué factores de riesgo tendrán una correlación más alta, con la supervivencia en pacientes de LNH atendidos en nuestra institución?

3. Justificación

Uno de los beneficios que traerá la realización de este estudio es la caracterización de la población de pacientes con LNH y VIH en un centro de referencia de la ciudad de México. esta caracterización, permitirá mejorar la atención médica, ya que facilitará la identificación de signos y síntomas propios de esta población, facilitando el diagnóstico temprano y preciso. Además, permitirá optimizar la planificación y asignación de recursos médicos para su utilización de una manera más eficaz y eficiente. Por otra parte, la recopilación de los datos permitirá generar bases de datos para futuras investigaciones que permitan identificar tendencias, factores de riesgo y resultado de los tratamientos. Así mismo, una correcta caracterización ayudará a diseñar campañas de concientización pública sobre la relación entre el VIH y el LNH.

Aunado a esto, la identificación de los factores de riesgo que tengan una mayor correlación con la supervivencia de los pacientes con LNH, permitirá desarrollar modelos de predicción que permitirá a los médicos identificar pacientes con mayor riesgo, y por lo tanto los que necesiten tratamientos más específicos y/o agresivos. Igualmente, con un modelo predictivo certero, los médicos podrán verse beneficiados en cuanto a la toma de decisiones sobre el tipo e intensidad del tratamiento. Por último, los factores que logren una correlación significativa con la

supervivencia facilitarán la creación de políticas de salud más efectivas, enfocadas en la prevención y tratamiento del LNH en pacientes con VIH.

4. Hipótesis

La supervivencia de los pacientes con linfoma asociado a VIH depende tanto de factores clínicos (estadios avanzados), biológicos (tipo de linfoma, estadio clínico, tumoración voluminosa), bioquímicos (B2M, DHL), al igual que un estado inmunológico competente (conteo de CD4 y carga viral), todos ellos pueden en mayor o menor medida puede correlacionarse a una respuesta favorable. Debido a que en nuestro país el tratamiento se basa principalmente en quimioterapia todos los factores pueden ser de utilidad para predecir la falla a la respuesta, por lo que se establece la siguiente hipótesis

Hipótesis de trabajo

Si los pacientes al diagnóstico cuentan con uno o más factores de severidad (estadio de C de VIH, carga viral, subtipo histopatológico del linfoma, IPI asociado, estado nutricional), entonces contarán una menor supervivencia global en comparación con los pacientes sin factores de riesgo.

Hipótesis nula

A pesar de contar con factores de riesgo de severidad la supervivencia global de todos los pacientes será semejante

5. Objetivo general:

Evaluar la correlación de diferentes factores de riesgo con la supervivencia de pacientes con Linfoma no Hodgkin asociado a VIH en el Hospital General de México.

5.1. Objetivos específicos:

- Describir las características demográficas, clínicas y moleculares de la población de pacientes con LNH y VIH.
- Detallar los diferentes subtipos de variedad histológica de LNH que se reciben en nuestro servicio.
- Analizar la tasa de toxicidad presentadas por los pacientes durante su tratamiento quimioterapéutico.

6. Material y métodos

6.1. Diseño de estudio

Estudio de cohorte, observacional, retrospectivo y analítico que incluyó registros clínicos de pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin asociado a VIH atendidos en el servicio de Hematología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Se recopilaron las variables demográficas, comorbilidades asociadas, recuento de células CD4 y carga viral de ARN del VIH individual de los registros clínicos. La estadificación del linfoma se realizó de acuerdo con los criterios de Lugano y el Índice de Pronóstico Internacional (IPI). La evolución de las capacidades físicas se registró de acuerdo con la escala ECOG. Se recopiló información sobre quimioterapia, uso de Rituximab (anti-CD20) y radioterapia. Los datos obtenidos de los registros clínicos se anotaron en la hoja de registro (**Anexo 1**).

6.2. Población y tamaño de la muestra

Se utilizaron los registros clínicos de pacientes atendidos en el departamento de Hematología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, con el diagnóstico de Linfoma no Hodgkin y VIH desde 1 de enero del 2014 a mayo del 2024.

6.2.1. Cálculo del tamaño de muestra

El tamaño de muestra se calculó utilizando la fórmula de Bondad de ajusta basado en el tamaño del efecto esperado en nuestra población al compararla con la de Schommers y colaboradores²⁴, en donde obtuvieron una proporción de supervivencia del 87.8%. El efecto esperado en nuestra población se calculó a partir de la supervivencia registrada en el artículo publicado por Castellanos-Sinco y colaboradores (66%)¹⁰. Se realizó el cálculo de tamaño de la muestra mediante la herramienta G-Power 3.1.9.2.

A continuación, se enlistan los valores asignados para el cálculo del tamaño de la muestra

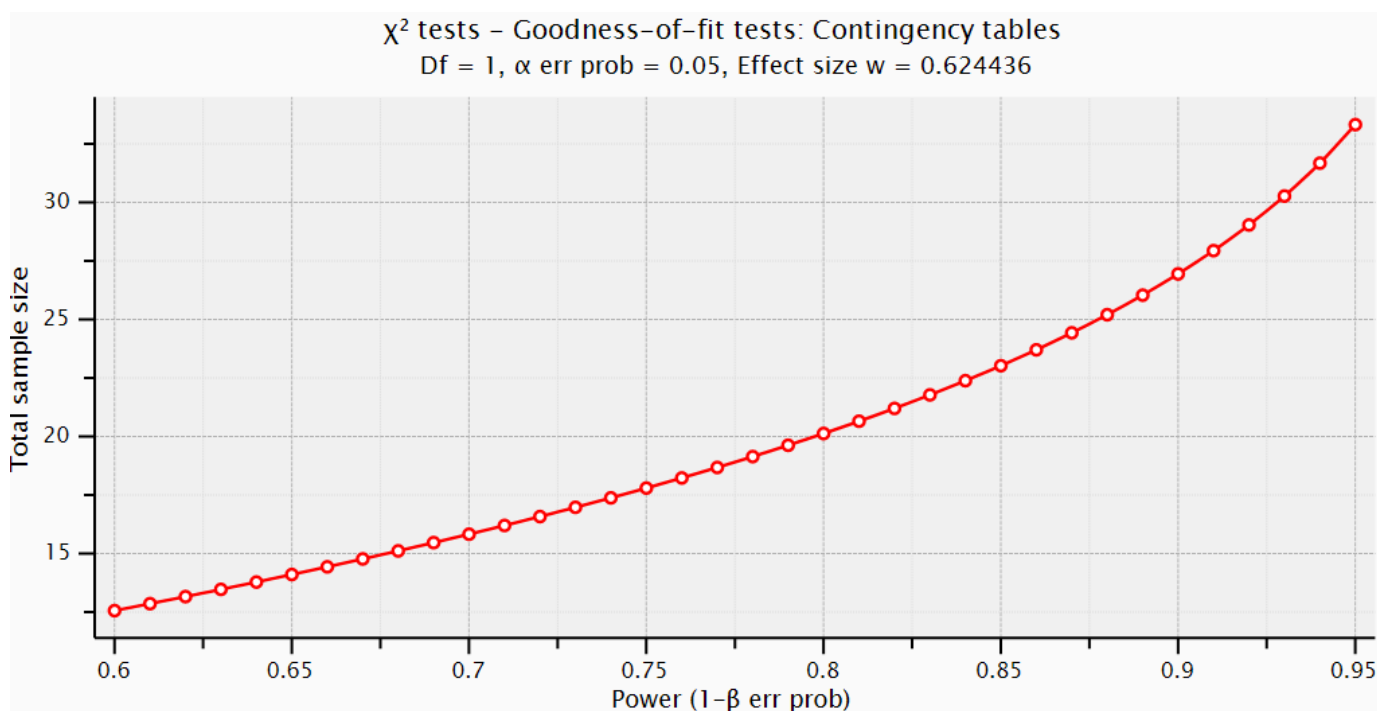
Input Parameters

Determine =>	Effect size w	0.6244361
	α err prob	0.05
	Power (1- β err prob)	0.95
	Df	1

Output Parameters

Noncentrality parameter λ	13.2572951
Critical χ^2	3.8414588
Total sample size	34
Actual power	0.9536276

A partir de un tamaño del efecto esperado de 0.62 y un poder estadístico del 95%, se obtuvo una muestra total de 34 pacientes.



6.3. Criterios de selección

6.3.1. Criterios de inclusión

- Registros clínicos de pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin confirmado por estudio de inmunohistoquímica y de VIH confirmado por carga viral de ARN.
- Registro de pacientes de ambos géneros y mayores de 18 años.

6.3.2. Criterios de exclusión



- Registros clínicos de pacientes incompletos.
- Registros clínicos de pacientes que fueran atendidos en otra institución o que pidieran cambio a otra institución.
- Registros clínicos de pacientes que durante el seguimiento se haya detectado alguna otra enfermedad hematológica.
- Registro clínico de pacientes que hayan recibido tratamiento previo.

6.4. Variables de estudio

Variables dependientes				
Variable	Definición conceptual	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación
Respuesta	Respuesta medida al final del primer tratamiento	NA	Cualitativa ordinal	1. RESPUESTA COMPLETA 2. RESPUESTA PARCIAL 3. ENFERMEDAD ESTABLE 4. PROGRESION DE LA ENFERMEDAD
Supervivencia	Estado de vida posterior al tratamiento	Vivo/muerto	Cualitativa dicotómica	0= Vivo 1= Muerto
Supervivencia global	Tiempo máximo de supervivencia posterior al diagnóstico	Días	Cuantitativa discreta	No aplica
Supervivencia libre de enfermedad	Tiempo entre la máxima respuesta alcanzada hasta la presencia de recaída	Días	Cuantitativa discreta	No aplica

Variables independientes				
Variable	Definición conceptual	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación

Sexo	Género biológico	Femenino o masculino	Cualitativa dicotómica	0= Mujer 1= Hombre
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento	Años	Cualitativa continuo	No aplica
Carga viral	Cuantificación de copias de ARN viral por mL de sangre	Copias/mL	Cualitativa nominal	0= <500 copias/mL 1= > 500 copias/mL 2= no valorable
Conteo de CD4	Células encargadas de la respuesta inmunitaria	Células/ μ L	Cualitativa dicotómica	0= <200 células/ μ L 1= > 200 células/ μ L
Esquema de quimioterapia	Tratamiento a base de fármacos que detienen el ciclo celular	Tipo de esquema utilizado	Cualitativa nominal	0= R-CHOP 1= DA EPOCH 2= R-DA EPOCH 3= MATRIX
Uso de rituximab	Anticuerpo monoclonal CD20+	Si/No	Cualitativa dicotómica	0=Si 1=No
Toxicidad	Reacciones adversas a la administración del medicamento	Signos y síntomas	Cualitativa nominal	0= Neutropenia 1= Trombocitopenia 2=Sepsis 3=Diarrea 4=Neuropatía 5=Alteración función hepática
Subtipo histológico	Histología descrita en biopsia	Linfoma difuso de células grandes B, linfocito B activado, centrogerminal, plasmablastico, primario de SNC	Cualitativa nominal	1= Linfocito B activado 2= Centrogerminal 3= Plasmablastico 4= Primario de SNC 5= Bulkitt 6= No clasificable
DHL	Elevación de la deshidrogenasa láctica	Ausencia/ presencia	Cualitativa dicotómica	0= Normal 1= Aumentada
ECOG	Estado funcional	6 niveles descritos por Eastern Cooperative Oncology Group	Cualitativa dicotómica	1= 0-2 2= Mayor de 2
B2M	Elevación de B2M	Cifras en mcg/mL.	Cualitativa continua	No aplica

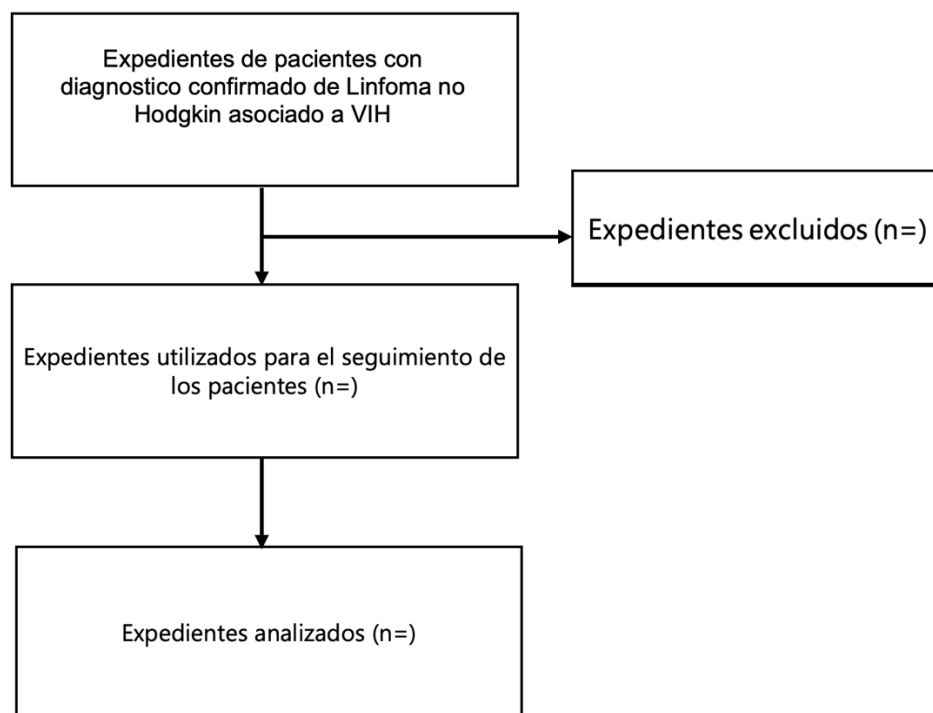
Etapas clínicas Ann Arbor/Lugano	Estadificación establecida según afección nodal y extranodal por tomografía	EC I-enfermedad en una sola área/ ECII- linfoma en 2 o más áreas de un lado del diafragma/ EC III- linfoma en ganglios por encima y debajo de diafragma/ EC IV- linfoma en varios órganos y áreas fuera del sistema linfático.	Cualitativa dicotómica	0= I-II 1= III-IV
IPI (índice pronóstico internacional)	Presencia de factores de riesgo establecidos	1. Edad >60 años, <60 años 2. DHL: normal, elevado 3. ECOG: 0-2/ 3 o 4 4. Sitios extraganglionares: 0-1/ >1 5. Estadío clínico: I/II o III/IV	Cualitativa nominal	0=0 1=1 2=2 3=3 4=4 5=5
Ki67	Marcador de proliferación celular	Porcentaje de proliferación	Cualitativa continua	No aplica
Marcador CD20+	Presencia en inmunohistoquímica	Ausencia/presencia	Cualitativa dicotómica	0= ausente 1=presente
Virus Epstein Barr (VEB)	Presencia en inmunohistoquímica	Ausencia/presencia	Cualitativa dicotómica	0= ausente 1=presente
BCL-2	Presencia en inmunohistoquímica	Ausencia/presencia	Cualitativa dicotómica	0= ausente 1=presente
BCL-6	Presencia en inmunohistoquímica	Ausencia/presencia	Cualitativa dicotómica	0= ausente 1=presente
MUM-1	Presencia en inmunohistoquímica	Ausencia/presencia	Cualitativa dicotómica	0= ausente 1=presente
Antirretroviral	Medicamento antiviral específico para tratamiento de retrovirus	Con tratamiento/ sin tratamiento	Cualitativa dicotómica	0= sin tratamiento 1= con tratamiento
Estado vivo o muerto	Deceso por enfermedad	Vive o muere según última consulta	Cualitativa dicotómica	0= Vivo 1= Muerto
Estado de enfermedad en la última consulta	Presencia de enfermedad activa	Presencia o no presencia	Cualitativa dicotómica	0= Respuesta completa 1= No respuesta completa

6.5. Procedimiento

Una vez aprobado el protocolo, se revisaron los registros clínicos de los pacientes atendidos en la clínica de Linfoma no Hodgkin asociado a VIH del servicio de Hematología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Se solicitaron los expedientes a archivo clínico para obtener la información de interés: incluyendo: edad, sexo, inicio de tratamiento AR, estado funcional ECOG, índice de pronóstico internacional (IPI), fecha de inicio y fin de quimioterapia, además de esquema recibido.

6.6. Flujograma



6.7. Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 25 (NY, IBM) para el análisis de datos

- Se midió la heterogeneidad de las varianzas por medio de una prueba de Levine.
- Se realizará estadística descriptiva, para las características generales de la población, la media de los valores cuantitativos y se describirá en proporciones (%) las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se utilizará la media, la desviación estándar y para las variables categóricas porcentaje relativo y rango.
- Se analizó la interacción de las principales variables cualitativas con la supervivencia en la población a partir de un análisis de Chi cuadrada, mientras que para la comprobación de la hipótesis se utilizó un análisis de correlación de Pearson.
- Como un análisis extra, se realizó un análisis de Razón de Momios de diferentes variables dicotómicas que puedan influir con la supervivencia.

6.8. Aspectos éticos y de bioseguridad

De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, capítulo I, artículo 17, el estudio se engloba dentro de la categoría sin riesgo para el paciente. La información y los datos recabados en este estudio serán utilizados solo con fines académicos y de investigación

Los investigadores damos testimonio que, al manejar información retrospectiva, se cumple con los aspectos éticos de la privacidad, confidencialidad y además la información se utilizará para fines académicos y de investigación. Los investigadores además no contamos con algún tipo de interés económico, farmacéutico, político o social de dicha investigación.

7. Resultados

En este estudio se incluyeron un total de 33 registros clínicos de pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin asociado a VIH que fueron atendidos en el servicio de hematología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo de enero 2014 a mayo 2024. La mediana de la edad poblacional fue de 35 años con un rango de 19 – 57 años. El 87.9% (n=29) de la población fue hombre, mientras que solo el 12.1% (n=4) restante fueron mujeres.

Al diagnóstico, el 27.3% (n=9) presento una comorbilidad, siendo la tuberculosis pulmonar la comorbilidad más común (n=5). La mediana de conteo de CD4 al diagnóstico fue de 154.00 células/mm³ (4 – 1050 células/mm³), de los cuales el 63.6% (n=21) presentaron un conteo <200 células/mm³.

De acuerdo con el diagnóstico histológico, el 51.5% (n=17) fueron Linfomas No Hodgkin difuso de Células B Grandes, de estos 64.7%(n=11) fueron de origen linfocito B activado, 29.4% (n=5) centrogerminal y 5.9% (n=1) de rico en linfocitos T , el 45.4% (n=15) fueron linfomas plasmablasticos y solo el 3.1% (n=1) fueron linfomas primarios de SNC. El 75.8% (n=25) había recibido tratamiento antirretroviral previo al diagnóstico.

Para la escala de funcionalidad ECOG, el 36.4% (n=12) pertenecieron a la escala 0, mientras que el 42.4% (n=14) fueron de la escala 1, 9.1% (n=3) fueron de la escala 2 y finalmente el 12.1% (n=4) fueron de la escala 3. De acuerdo con la clasificación de Lugano, el 36.4% (n=12) se encontraba en una EC al diagnóstico I-II, mientras que el 63.6% (n=21) restante tenía un EC III-IV. De igual manera se estimó el Índice pronóstico internacional (IPI) para los pacientes, el 6.1% (n=2) mostro un puntaje de 0, 36.4% (n=12) de 1, 12.1% (n=4) de 2, 36.4% (n=12) de 3 y finalmente 9.1% (n=3) tuvo un puntaje de 4.

Para la B2 mioglobulina la mediana fue de 0.26 mg/dL (0.12 – 10.29 mg/dL). Por otro lado, la deshidrogenas láctica presentó una mediana de 275 UI/L (131 – 1049 UI/L), al clasificarlo de acuerdo con el punto de corte (250 UI/L), el 54.5% (n=18) mostraron niveles por encima del punto de corte.

Además, se estudiaron los marcadores de identificación celular asociado a los linfomas no Hodgkin. Los marcadores analizados se enlistan en la **tabla 3**.

	Población Total (n=33)
MYC	
Negativo	28 (84.8%)
Positivo	05 (15.2%)
BCL2	
Negativo	23 (69.7%)
Positivo	10 (30.3%)
BCL6	
Negativo	25 (75.8%)
Positivo	08 (24.2%)
VEB/LMP1	
Negativo	29 (87.9%)
Positivo	04 (12.1%)
MUM-1	
Negativo	15 (45.5%)
Positivo	18 (54.5%)
CD20	
Negativo	17 (51.5%)
Positivo	16 (48.5%)
KI67	
20%	01 (3.0%)
30%	01 (3.0%)
70%	03 (9.1%)
80%	12 (36.4%)
90%	14 (42.4%)
95%	02 (6.1%)

Tabla 3. Marcadores celulares asociados al LNH

Al final del tratamiento quimioterapéutico, el 54.5% (n=18) de los pacientes recibieron Rituximab. En tanto, los tratamientos de primera línea más recibidos fueron R-DA-EPOCH en 33.3% (n=11) y EPOCH en 30.3% (n=10), seguidos de R-EPOCH 18.2% (n=6) y DA-EPOCH 6.1% (n=2). Para los tratamientos de CHOP, HYPERCVAD, altas dosis de MTX + AraC y R-CHOP solo lo recibieron en un caso respectivamente. La mediana de ciclos de quimioterapia fue de 6 (2-7). Por otra parte, solo el 30.3% (n=10) recibieron tratamiento complementario con radioterapia.

En cuanto a la respuesta al tratamiento, el 60.6% (n=20) tuvieron respuesta completa, el 36.4% (n=12) tuvieron respuesta parcial y solo en el 3.0% (n=1) no se alcanzó respuesta. Con respecto a la toxicidad, solo el 48.5% (n=16) la presentaron, de los cuales: siete casos presentaron toxicidad hematológica, seis presentaron infecciones, uno presentó neurotoxicidad, uno toxicidad hepática y por último uno presentó cardiotoxicidad. En cuanto al seguimiento, el 78.8% (n=26) de los pacientes continúan con vida al momento del análisis.

Efecto de las principales variables clínicas con el desenlace clínico.

Para contestar la pregunta de investigación y comprobar la hipótesis se realizaron análisis de chi cuadrada y de razón de momios sobre la carga viral al diagnóstico, el conteo de CD4, el estadio clínico, la presencia de tratamiento antirretroviral previo al diagnóstico y comorbilidades sobre la supervivencia global y la respuesta al tratamiento.

La presencia de comorbilidades mostró una RM de 2.500 (IC95% de 0.433 – 14.430, p=0.277) con la supervivencia y una RM de 2.500 (IC95%: 0.523 – 11.956, p=0.222) con la respuesta. El estadio clínico por la escala de Lugano tuvo un RM de 0.333 (IC95%: 0.060 – 1.849, p=0.198) con la supervivencia y un RM de 0.862 (IC95%: 0.203 – 3.680, p= 0.564) con la respuesta al tratamiento. El tratamiento complementario con radioterapia mostró un RM de 2.036 (IC95: 0.361 – 11.479, p=0.352) con la supervivencia, y un RM de 1.875 (IC95%: 0.415 – 8.467, p=0.329) con la respuesta al tratamiento. Como podemos observar ninguno de estas variables presentó una significancia estadística con los principales desenlaces clínicos.

Sin embargo, la presencia de tratamiento antirretroviral previo al diagnóstico resultó ser un factor protector para la supervivencia RM 0.052 (IC95%: 0.007 – 0.399, p=0.004), pero no para la respuesta al tratamiento RM 0.282 (IC95%: 0.054 – 1.485, p=0.132). Por lo contrario, la toxicidad resultó ser un factor de riesgo para la supervivencia RM: 9.600 (IC95%: 1.002 – 91.964, p=0.035) y para la respuesta al tratamiento RM 7.778 (IC95%: 1.561 – 38.756, p=0.011)

De manera interesante el conteo de CD4 mostró una significancia estadística de p= 0.027, sin embargo, no se pudo calcular la RM debido a que los siete pacientes que fallecieron en este estudio tuvieron un conteo de CD4 <200 y no hubo pacientes con los cuales comparar. De igual

manera este comportamiento de la variable tuvo efecto estadísticamente significativo con la respuesta al tratamiento ($p=0.047$), siendo el 84.6% de las no respuestas ($n=11$) parte del grupo con un conteo < 200 .

Por último, se realizó un análisis de regresión de Cox y un gráfico de Kaplan Meier para mostrar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad de esta cohorte a un año clasificado por el conteo de CD4 al diagnóstico. La mediana de seguimiento de la supervivencia global fue de 5 meses (1-12 meses) y la de supervivencia libre de enfermedad fue de 4 (1-12 meses). Los gráficos de Kaplan-Meier, así como los resultados del Log Rank los podemos encontrar en la Figura 4a y 4b.

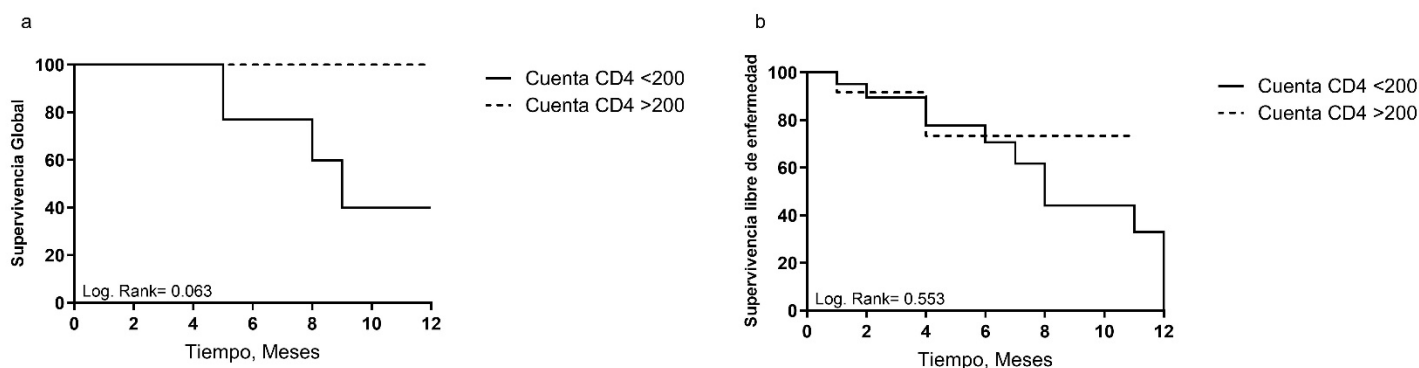


Figura 1. Gráfica de Kaplan-Meier para mostrar la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad con relación al conteo inicial de CD4

8. Discusión

El presente estudio abarca un análisis de 33 registros clínicos de pacientes diagnosticados con linfoma no Hodgkin (LNH) asociados a VIH atendidos en el servicio de hematología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” entre enero de 2014 y mayo de 2024. La mediana de edad de nuestra población fue de 35 años, con un predominio notable de hombres (87.9%), lo que coincide con las tendencias observadas en otras cohortes internacionales donde el LNH asociada al VIH también afecta de manera desproporcionada a hombres jóvenes.

En nuestro análisis, se observó que el 63.6% de los pacientes presentaba un conteo de CD4 por debajo de 200 células/mm³ en el momento del diagnóstico. Este hallazgo es consistente con los informes de otras poblaciones, como lo reportado en estudios de fase 2, donde el recuento de CD4 en sangre al inicio del estudio tuvo una mediana de linfocitos CD4 de 190 células/mm³. El ochenta y cinco por ciento de los pacientes con un recuento de CD4 >200 lograron RC en comparación con sólo el 45% de los pacientes cuyo recuento absoluto de CD4 era <100.

El predominio de linfomas difusos de células B grandes (51.5%) y linfomas plasmablasticos (45.4%) en nuestra cohorte también es un punto de interés. Como se ha reportado en la literatura el LNH DCGB el más común comprendiendo alrededor del 45-50% de los observados en este tipo de población.¹³ Por otro lado estos tipos histológicos se han asociado con una mayor carga viral en poblaciones VIH-positivas, como ocurre en el linfoma plasmablastico que tiende a ocurrir cuando el recuento de CD4 es inferior a 200 células/mm³.¹⁵

Respecto al tratamiento, el 75.8% de nuestros pacientes recibieron terapia antirretroviral antes del diagnóstico, lo cual ha demostrado ser un factor protector significativo en relación con la supervivencia, como se describe en las Directrices de la Asociación Británica del VIH para las neoplasias malignas asociadas al VIH, antes de la introducción del tratamiento antirretroviral, las perspectivas para los pacientes eran bajas, con una mediana de supervivencia global para los

pacientes tratados con quimioterapia de alrededor de 2 a 13 meses, siendo la mediana de supervivencia en la era del TARc cercana a la observada en la población VIH-negativa.²⁰ Estos resultados resaltan la importancia de la intervención oportuna en la población VIH positiva para mejorar los desenlaces relacionados al LNH.

En términos de resultado, encontramos que el 60.6% de los pacientes presentaron respuesta completa al tratamiento. Este porcentaje es comparable a lo reportado en estudios de cohortes similares, aunque la presencia de toxicidad (48.5%) en nuestra población resalta un área de oportunidad, dado que las toxicidad también se han asociado como un factor sobre la supervivencia. Las tasas de respuesta parcial y la baja tasa de no respuesta en nuestro estudio se alinean con lo observado en estudios clínicos previos, sugiriendo que los regímenes de tratamiento aplicados son, en general, efectivos, pero con un riesgo significativo de efectos adversos.

Un hallazgo destacable es la asociación entre el conteo de CD4 y la respuesta al tratamiento, con un valor p significativo ($p=0.027$). Esto indica que los conteos de CD4 menores de 200 están correlacionados con una menor probabilidad de respuesta, lo que coincide con lo reportado en la literatura.⁽²²⁻²³⁾ Esto podría sugerir que, a medida que la inmunidad celular disminuye, la capacidad de los pacientes para responder al tratamiento quimioterapéutico también se ve comprometida.

Por otro lado, es pertinente señalar que, aunque características como el estadio clínico según la clasificación de Lugano y las comorbilidades mostraron no tener significancia estadística, sí han sido reportadas como factores relevantes en publicaciones de otras cohortes. La variabilidad en los desenlaces puede deberse a diferencias en el tamaño de la muestra y en la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas.

9. Conclusiones

En conclusión, nuestros hallazgos proporcionan información valiosa sobre la presentación clínica y los desenlaces del LNH asociado al VIH en el contexto de un hospital específico en México. Si bien existen similitudes con estudios realizados en otras regiones, también se evidencian peculiaridades que refuerzan la necesidad de enfoques locales para el manejo de esta enfermedad. Futuros estudios deberían considerar la inclusión de variables genéticas y del entorno para un entendimiento más profundo de los mecanismos subyacentes al desarrollo de LNH en pacientes con VIH, además de destacar la importancia de un enfoque integral que incluya optimización del control virológico, elección de tratamientos adecuados y el seguimiento cercano de estos pacientes.

10. Referencias Bibliográficas

1. Berhan, A., Bayleyegn, B., & Getaneh, Z.. HIV/AIDS Associated Lymphoma: review. *Blood And Lymphatic Cancer*, (2022) Volume 12, 31-45.
2. Dolcetti, R.; Gloghini, A.; Caruso, A.; Carbone, A. A lymphomagenic role for HIV beyond immune suppression? *Blood* (2016), 127, 1403–1409.
3. Dunleavy K, Wilson WH. Cómo trato el linfoma asociado al VIH . *Soy J Hematol* . 2012; 119 (14) : 3245–3255
4. Gessese, T., Asrie, F., & Mulatie, Z. Human immunodeficiency virus related Non Hodgkin's lymphoma. *Blood And Lymphatic Cancer*, (2023). Volume 13, 13-24
5. Linke-Serinsoz, E.; Fend, F.; Quintanilla-Martinez, L. Human immunodeficiency virus (HIV) and Epstein-Barr virus (EBV) related lymphomas, pathology viewpoint. *Semin. Diagn. Pathol.* (2017), 34, 352–363.
6. Shiels, M.S.; Pfeiffer, R.M.; Hall, H.I.; Li, J.; Goedert, J.J.; Morton, L.M.; Hartge, P.; Engels, E.A. Proportions of Kaposi Sarcoma, Selected Non-Hodgkin Lymphomas, and Cervical Cancer in the United States Occurring in Persons with AIDS, 1980–2007. *JAMA* 2011, 305, 1450–1459.
7. Landgren O, Goedert JJ, Rabkin CS, et al. Circulating serum free light chains as predictive markers of AIDS-related lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):773.
8. Huguet, M., Navarro, J., Moltó, J., Ribera, J., & Tapia, G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the HIV Setting. *Cancers*, (2023). 15(12), 3191
9. Carballo-Zarate, A., Garcia-Horton, A., Palma-Berre, L., Ramos-Salazar, P., Sanchez-Verin-Lucio, R., Valenzuela-Tamariz, J., Molinar-Horcasitas, L., Lazo-Langner, A., & Zarate-Osorno, A. (2018). Distribution of lymphomas in Mexico: a multicenter descriptive study. *Journal Of Hematopathology*, 11(4), 99-105.

10. Quimioterapia en linfoma no Hodgkin: 17 años de experiencia en el Hospital General de México. (s. f.). <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-del-hospital-general-325-pdf-X0185106310903003>
11. Carbone A, Vaccher E, Gloghini A, et al. Diagnosis and management of lymphomas and other cancers in HIV-infected patients. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(4):223. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.31
12. Kim ES, Ackermann C, Tóth I, et al. Down-regulation of CD73 on B cells of patients with viremic HIV correlates with B cell activation and disease progression. *J Leukoc Biol*. 2017;101(5):1263–1271
13. Magangane PS, Mohamed Z, Naidoo R. Diffuse large B-cell lymphoma in a high human immunodeficiency virus (HIV) prevalence, low-resource setting. *J Oncol*. 2020;4(1):1–7
14. Baptista MJ, Tapia G, Morgades M, et al. Using the Lymph2Cx assay for assessing cell-of-origin subtypes of HIV-related diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2018;60:1–5.
15. Pinisetti S, Nalabolu GRK, Chowdary U, Tadi DP. HIV associated intra–oral Burkitt’s lymphoma: a case report. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(12):3088.
16. Ota Y, Hishima T, Mochizuki M, et al. Classification of AIDS-related lymphoma cases between 1987 and 2012 in Japan based on the WHO classification of lymphomas. *Cancer Med*. 2014;3(1):143–153.
17. Rangel J, Novoa R, Morrison C, Frank D, Kovarik C. Fistulizing Epstein–Barr virus-positive plasmablastic lymphoma in an HIV-positive man. *BrJ Dermatol*. 2016;174(2):398–401
18. Wang B, Song B, Oster C, Cao J, Raza A, Wang J. Coexistence of intestinal Kaposi sarcoma and plasmablastic lymphoma in an HIV/AIDS patient: case report and review of the literature. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(1):88.
19. Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, S. F., Cavalli, F., Schwartz, L. H., Zucca, E., & Lister, T. A. (2014). Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal Of Clinical Oncology*, 32(27), 3059-3067.)



20. (Bower, M.; Palfreeman, A.; Alfa-Wali, M.; Bunker, C.; Burns, F.; Churchill, D.; Collins, S.; Cwynarski, K.; Edwards, S.; Fields, P.; et al. British HIV Association Guidelines for HIV-Associated Malignancies 2014. *HIV Med.* 2014, 15 (Suppl. S2), 1–92.)
21. Wu, D., Chen, C., Zhang, M., Li, Z., Wang, S., Shi, J., Zhang, Y., Yao, D., & Hu, S. (2019). The clinical features and prognosis of 100 AIDS-related lymphoma cases. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41869-9>
22. Ramos JC, Sparano JA, Chadburn A, Grideri E, Ambinder RF, Siegel ER, et al. Impact of Myc in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas treated with EPOCH and outcomes with vorinostat (AMC-075 trial). *Blood*. 2020; 136(11):1284-1297
23. Kimani SM, Painschab MS, Horner M-J, et al. Epidemiology of haematological malignancies in people living with HIV. *Lancet HIV*. 2020;7(9):e641–e5
24. Schommers P, Gillor D, Hentrich M, Wyen C, Wolf T, Oette M, Zoufaly A, Wasmuth JC, Bogner JR, Müller M, et al. Incidence and risk factors for relapses in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma as observed in the German HIV-related lymphoma cohort study. *Haematologica*. 2018 May;103(5):857-64. doi: 10.3324/haematol.2017.180893. Epub 2018 Feb 8.



11. Anexos

Tabla 1. Clasificación de estadificación de Lugano

Etapa clínica	Características
ETAPA CLÍNICA I:	- Localizado en 1 área ganglionar u órgano linfóide como el timo. (I) -Cáncer encontrado en 1 parte de un 1 órgano fuera del sistema linfático (IE)
ETAPA CLÍNICA II:	-Localizado en 2 o más áreas linfáticas del mismo lado (arriba o abajo) del diafragma -Cáncer se extiende localmente de un área ganglionar a un órgano cercano (IIE)
ETAPA CLÍNICA III:	-Linfoma se encuentra en áreas ganglionares en ambos lados del diafragma -Linfoma en ganglios linfáticos arriba del diafragma y en el bazo
ETAPA CLÍNICA IV:	-Linfoma diseminado en al menos 1 órgano fuera del sistema linfático como hígado, médula ósea o pulmones.
ENFERMEDAD VOLUMINOSA	Tumores que ocupan al menos 1/3 del tórax o en otras áreas con al menos 10 cm. Se caracteriza por letra X.

Tabla 2. Índice Pronóstico Internacional (IP)

Factor	Pronostico adverso
Edad	≥60 años
Estadio clínico	III o IV
Nivel sérico de DHL	Por encima de lo normal
Afección extranodal	>1 sitio
Estado funcional	ECOG ≥2
Estadificación de riesgo:	0-1: riesgo bajo 2-3: Riesgo intermedio 4-5: alto riesgo