



**Universidad Nacional Autónoma
de México**



**Facultad de Medicina
División de estudios de Posgrado**

**Respuesta a tratamiento de primera línea en
pacientes con Linfoma no Hodgkin asociado
a infección por VIH: Análisis por tipo de
terapia antirretroviral**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

**PRESENTA:
MARÍA GRACIELA LEAL GUTIÉRREZ**

**Asesor de tesis:
Dra. Gladys Patricia Agreda Vásquez**

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, Agosto 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ABREVIATURAS

AIDS AMC	Consortio de Neoplasias asociadas a SIDA
ARV	Terapia antirretroviral
CENSIDA	Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH/SIDA
CHOP	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona
EPOCH	Etopósido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida y Doxorubicina
HCVAD	Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y Dexametasona
II	Inhibidor de integrasa
INNTR	Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa
IP	Inhibidor de proteasa
LNH	Linfoma no Hodgkin
LDCBG	Linfoma Difuso de Células B Grandes
LB	Linfoma de Burkitt
LPB	Linfoma Plasmablástico
LPC	Linfoma Primario de Cavidades
NDS	Neoplasias definitivas de SIDA
NK	Natural Killer
NNDS	Neoplasias no definitivas de SIDA
PVVIH	Personas que viven con VIH
R-CHOP	Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona
R-EPOCH	Rituximab, Etopósido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida y Doxorubicina
R-HCVAD	Rituximab, Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y Dexametasona
SG	Supervivencia global
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SLP	Supervivencia libre de progresión
SNC	Sistema Nervioso Central
UNAIDS	Programa de las Naciones Unidas para el VIH/SIDA
VEB	Virus del Epstein Barr
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
VHH-8	Virus del Herpes Humano 8
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

ÍNDICE

1.- MARCO TEÓRICO	1
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
3.- JUSTIFICACIÓN.....	13
4.- HIPÓTESIS.....	13
5.-OBJETIVOS.....	13
6. METODOLOGÍA.....	14
8.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	18
9.- RESULTADOS	19
10. DISCUSIÓN.....	26
11. CONCLUSIONES.....	28
12. REFERENCIAS	29
13. ANEXOS:.....	32

1.- MARCO TEÓRICO

ESTADO ACTUAL DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

De acuerdo con el Programa de las Naciones Unidas para el VIH/SIDA (UNAIDS) hasta el año 2020 se registraron 37, 700 000 personas viviendo con VIH, de los cuales en México se encuentran 340, 000. ¹ Tomando en cuenta datos del Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH/SIDA (CENSIDA) durante el primer trimestre del 2022 se han reportado 3, 636 nuevos casos. ²

Pese a contar con mejores estrategias en materia de prevención, diagnóstico y acceso a tratamiento hasta el año 2020 se presentaron 680 000 muertes relacionadas a SIDA a nivel mundial. ¹ En México la tasa de defunción para este mismo año fue de 3.5 por cada 100, 000 habitantes.

Las causas de muerte en este grupo de pacientes han tenido una transición epidemiológica caracterizada por un descenso en la tasa de mortalidad relacionada a SIDA, entre ellas las neoplasias definitorias de SIDA (NDS), ^{3,4 5} dando paso a un exceso de mortalidad por enfermedades cardiovasculares y neoplasias no definitorias de SIDA (NNDS). Lamentablemente dicha transición epidemiológica tiene marcadas diferencias regionales, de forma que en países de bajos a medianos ingresos como el nuestro, las NDS continúan representando las neoplasias más comunes en los pacientes viviendo con VIH ⁶

INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y CÁNCER

Las personas que viven con VIH (PVVIH) tiene un riesgo incrementado para ciertas neoplasias debido a un conjunto de factores: inflamación crónica, disregulación inmune, coinfección con virus oncogénicos (VHH-8, VHB, VHC, EBV, etc.) y estilo de vida (tabaquismo, alcoholismo). ⁷ Las neoplasias en PVVIH pueden dividirse en 2 grandes grupos:

- **Neoplasias definitorias de SIDA (NDS):** Sarcoma de Kaposi, Linfoma No Hodgkin y Cáncer cervical
- **Neoplasias no definitorias de SIDA (NNDS):** Resto de neoplasias no incluidas en el grupo previo

De acuerdo con reportes de países desarrollados, la mortalidad por NDS fue del 7-15%, mientras que para NNDS fue del 12-27%; estas cifras representan la transición epidemiológica antes mencionada. Estamos frente a una población con mayor acceso a terapia antirretroviral (ARV), que alcanza un mejor control virológico e inmunológico, que se traducen en una mayor esperanza de vida y que ahora se ve afectada por otros tipos de NNDS. ^{4,6,7}

Analizando en conjunto las NDS y NNDS, la cohorte norteamericana para la investigación y diseño en SIDA reportó que en el periodo de 1995 -2009 más de la mitad de las muertes por neoplasia fueron atribuibles a linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón, hepatocarcinoma, sarcoma de Kaposi y cáncer anal. ⁴

LINFOMAS ASOCIADOS CON SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)

Los linfomas no Hodgkin (LNH) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides, compuesto por cerca de 60 subtipos con un origen común en linfocitos B, linfocitos T y NK maduras. ^{6,8}

En épocas previas al uso de ARV, las PVVIH tenían un riesgo de 100-500 veces mayor de desarrollar algún tipo de LNH, siendo los principales subtipos aquellos derivados linfocitos B maduros y con un comportamiento clínico agresivo:

- Linfoma Difuso de Células B grandes (LDCBG)
- Linfoma de Burkitt (LB)
- Linfoma Primario de Sistema Nervioso Central (LPSNC)
- Linfoma Plasmablástico (LPB)
- Linfoma Primario de Cavidades (LPC)

Por la estrecha relación con la infección por VIH y su preferente desarrollo en esta población, las Organización Mundial de la Salud (OMS) los considera relacionados a VIH, con la importancia de mencionar que únicamente LB y LPSNC son considerados definitorios de SIDA. ⁹

Actualmente, el desarrollo, acceso y apego a ARV ha reducido sustancialmente la incidencia de LPSNC y LDCBG; sin embargo, continúan siendo una de las neoplasias más comunes y principales causas de muerte por cáncer en las PVVIH. ^{3-6,10}

De acuerdo con estudios norteamericanos, en la época actual pese a un mejor control de la enfermedad con viremias suprimidas y mejores conteos de CD4+, el riesgo de LNH continúa siendo 11 veces mayor en PVVIH respecto a la población general. De igual manera estudios en Sudáfrica reportan un riesgo mayor de LNH de alto (OR 2.89, IC 95% 2.71 – 3.08)⁶ Una posible explicación son los factores antes mencionados: inflamación crónica, disregulación inmune, coinfección con virus oncogénicos (VHH-8, VHB, VHC, EBV, etc.) y estilo de vida (tabaquismo, alcoholismo). ⁷

Características particulares por subtipo de linfoma

Este grupo de LNH tienen como común denominador a la infección por VIH además de ciertas características clínicas:

- Comportamiento agresivo (40-60%)
- Estadios clínicos avanzados al diagnóstico (60-70%)
- Afección extraganglionar frecuente (80%)
- Presencia de síntomas B
- Pobre clase funcional

Si bien, estas formas de presentación han disminuido con el uso de ARV, en países de bajos a medianos ingresos continúan siendo la presentación habitual.

Aunque presentan estas características en común, poseen marcada heterogeneidad entre subtipos (Tabla 1).^{9,11-15}

Tabla 1. Características particulares por subtipo de linfoma asociado a VIH					
	LDCBG	LB	LPSNC	LP	LPC
Prevalencia	45-50%	20-40%	Poco frecuente bajo ARV (1%)	<5%	1-5%
Características	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Predominio de centro germinal ▸ Mutaciones en MYC y BCL-6 ▸ ↑ Índice de proliferación 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Predilección por cavidad oral, con masas de rápido crecimiento ▸ Mutaciones en c-MYC, BCL6, y P53 ▸ ↑ Índice de proliferación 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Afección a SNC en ausencia de enfermedad sistémica ▸ Fenotipo célula b 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Predilección por mucosas en cavidad oral ▸ CD20- con marcadores de célula plasmática CD38+, CD138 + y MUM1 ▸ Mutaciones en MYC (50%) ▸ ↑ Índice de proliferación 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Afección a serosas: pleura, pericardio y peritoneo, en ausencia de masa tumoral ▸ Son CD30+, CD38+, CD38+, MUM1, y ausencia de marcadores de linfocito B
Nivel de inmunosupresión (CD4+ cel/μL)	Profunda	Menor (> 200 cel/μL)	Profunda	Profunda	Profunda (< 50 cel/μL)
Coinfecciones asociadas	VEB 30-90%	VEB 25- 40%	VEB 100%	VEB 70-80%	VHH-8, 100% VEB 80%

LDCGB: Linfoma Difuso de Células Grandes B. LB: Linfoma de Burkitt. LPSNC: Linfoma Primario de Sistema Nervioso Central. LP: Linfomaplasmablástico. LPB: Linfoma Primario de Cavidades. ARV: Terapia antirretroviral. VEB: Virus de Epstein Barr. VHH-8: Virus del Herpes Humano 8.

Pronóstico

Se han desarrollado 3 escalas pronósticas (IPI, IPI revisado, NCCN-IPI) que con base en 5 parámetros clínicos y paraclínicos (edad >60 años, clase funcional por ECOG >2, DHL > 1 al límite superior de la normalidad, estadio clínico III o IV y afección extraganglionar en >1 sitio) que categorizan a los pacientes inmunocompetentes en 4 grupos de riesgo con distintas supervivencias globales (SG) y libres de progresión (SLP).¹⁶⁻¹⁸

Tabla 2. Supervivencia Global a 5 años de acuerdo con la escala utilizada			
	IPI original¹⁶	IPI revisado¹⁷	NCCN-IPI¹⁸
Bajo	73%	81-91%	96%
Intermedio Bajo	51%	69-81%	77%
Intermedio Alto	43%	53-65%	56%

IPI: Índice Pronóstico Internacional original, otorga 1 puntos por cada variable, la edad y niveles de DHL los considera variables dicotómicas. NCCN-IPI: Establece la edad y niveles de DHL como una variable continua otorgando 2 puntos al grupo de 60 a 75 años de edad y aquellos con DHL medida/DHL límite superior > 3, considera ciertos sitios de enfermedad extraganglionar (Médula ósea, SNC, Hígado, tubo digestivo y pulmón) y no el número de ellos.

Con el paso de los años y con el advenimiento de nuevas terapias, especialmente con el uso de Rituximab, estas escalas se han ajustado para permitir una mejor discriminación entre grupos de riesgo y así facilitar las decisiones terapéuticas (Tabla 2). Sin embargo, para las PVVIH aún con los nuevos tratamientos antirretrovirales, existe controversia respecto a sí las características propias de la infección, como carga viral y niveles de CD4+ influyen en los desenlaces del linfoma. Algunos de los factores que se han descrito son:

Tabla 3. Factores que impactan en el pronóstico del paciente con linfoma asociado a VIH	
Factores específicos del paciente	Factores reportados asociados con menor SG HR (IC 95%, p)¹⁹
Edad	1.721 (1.014–2.921, <i>p</i> = 0.044)
Clase funcional (ECOG >1)	1.895 (1.232–2.914, <i>p</i> = 0.004)
Hipoalbuminemia (<3 g/dL)	2.341 (1.436–3.820, <i>p</i> = 0.001)
Factores específicos de Linfoma	
Subtipo: Difuso de Células B grandes	1.0
Subtipo: Linfoma de Burkitt	1.24 (0.70 – 2.22, <i>p</i> = 0.46)
Subtipo: Otros Linfomas B	7.20 (0.84–61.3, <i>p</i> = 0.07)
Estadios clínicos avanzados (III, IV)	1.548 (1.008–2.377, <i>p</i> = 0.046)
IPI intermedio alto	3.009 (1.584–5.715, <i>p</i> = <0.001)
IPI alto	3.289 (1.719–6.294, <i>p</i> = <0.001)
DHL (>250 UI)	2.315 (1.278–4.192, <i>p</i> = 0.006)
Número de sitios extraganglionares (>1 sitio)	2.252 (1.061–4.781, <i>p</i> = 0.035)
Enfermedad voluminosa (>7 cm)	1.736 (1.037–2.908, <i>p</i> = 0.036)
Factores específicos de la Infección por VIH	
CD4+ < 300 cel/μL	2.378 (1.236–4.573, <i>p</i> = 0.009)
CD4+ < 50 cel/μL	1.78 (1.38–2.27, <i>p</i> = <0.001)
Relación CD4/CD8 < 0.41	2.103 (1.156–3.827, <i>p</i> = 0.015)
Historia previa de SIDA	1.25 (1.01–1.53, <i>p</i> = 0.04)

Tomando en cuenta esta gran cantidad de factores propios del paciente con linfoma asociado a VIH, se han propuesto nuevas escalas pronósticas que con mayor exactitud permiten categorizar a los pacientes de acuerdo al riesgo, algunas de ellas son (Tabla 4):

- **HIV-IPI:** Desarrollado por Chen J. et al. publicado recientemente, integra a las 5 variables del IPI clásico y la relación CD4/CD8, la cual ha emergido como indicador de inflamación crónica, inmunosenescencia y cuyos niveles bajos se han relacionado con cargas virales persistentemente elevadas.¹⁹

Esta escala permitió reclasificar a 22.6% como riesgo intermedios bajos, ofreciendo una mejor discriminación entre grupos de riesgo, con un área bajo la curva para el IPI-VIH de 0.83 (IC 95% 0.77–0.89) vs IPI original 0.72 IC 95% (0.70– 0.85)

- **ARL-IPI (IPI-Linfomas relacionados a SIDA):** Publicado por Barta et al. inicialmente llamada HIV-Score combinaba factores de riesgo individuales y únicamente aquellos que por análisis multivariado resultaron significativos para SG fueron incluidos. El score final tomaba en cuenta: niveles de CD4+, carga viral e historia de SIDA²⁰

A este HIV-score le fueron agregados las variables del IPI ajustado a la edad y el número de sitios extraganglionares, para finalmente desarrollar la escala ARL-IPI. Esta escala estratifica a los pacientes en 3 grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) permitiendo predecir con mayor exactitud la SG, sin mostrar diferencias en SLP. REFERENCIA

Tabla 4. Supervivencia Global de acuerdo con la escala utilizada		
	IPI-VIH ¹⁹	ARL-IPI ²⁰
Bajo	74.9%	78%
Intermedio Bajo	47.2%	60%
Intermedio Alto	22.5%	60%
Alto	17.8%	50%

Actualmente con el uso de nuevas ARV, mejores esquemas de quimioinmunoterapia y manejo de soporte mucho más sólido, los factores relacionados con el VIH cada vez tendrán menor influencia en el pronóstico de este grupo de pacientes, tal como lo demuestra el análisis tiempo dependiente reportado por Barta et al. en el cual en la época previa a la terapia ARV (1990-1995) y ARV temprana (1996-2000) los factores relacionados con VIH tenían un mayor impacto en los desenlaces comparados con la época contemporánea (2005-2010). ^{19,21,22} Por lo que probablemente en un futuro cercano el pronóstico únicamente estará determinado por las características biológicas del linfoma y poco peso tendrá la presencia de la infección por VIH.

RETOS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON VIH Y LNH

Terapia antirretroviral:

En el campo de la infectología, la combinación de nuevos fármacos antirretrovirales han demostrado un beneficio inmediato, con alta tasa de supresión virológica, mínima toxicidad, baja carga de tabletas y pocas interacciones farmacológicas, que han permitido disminuir el número de muertes relacionadas a SIDA y dentro de este rubro el número de NDS.

Actualmente los esquemas de tratamiento iniciales recomendados por guías nacionales e internacionales, consisten en la combinación de 3 fármacos: 2 Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) y un Inhibidor de Integrasa (II), de los cuales Dolutegravir y Bictegravir son preferidos por su alta supresión virológica, mínima toxicidad, baja interacción farmacológica y alta barrera a la resistencia.^{23,24}

En consideración con las recomendaciones ya mencionadas, en México, a partir del año 2019 se estableció como primera línea de tratamiento a Biktarvy, combinación de: Bictegravir (II), Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida (INTR) en pacientes con nuevo diagnóstico de VIH, incluso se ha optimizado a pacientes con otros esquemas al cambiarlos a esta nueva combinación.²⁴

Quimio/Inmunoterapia:

A diferencia del éxito alcanzado en el campo de la Infectología, la hematología ha tenido un avance más lento en el tratamiento de los pacientes con linfomas asociados a VIH. Uno de los principales retos en esta área lo constituye el uso concomitante de ARV y quimio-inmunoterapia.

Tabla 5. Principales interacciones entre antirretrovirales y quimioterapia

Quimioterapia	Antirretroviral	Sobreposición de Efectos adversos
Antraciclinas ζ , alcaloides de la vinca Ψ , platinos, inhibidores de la topoisomerasa II ξ , antimetabolitos ∞	Zidovudina	Mielosupresión
Alcaloides de la vinca e Inhibidores de proteasoma	Didanosina, Estavudina, Inhibidores de proteasoma	Neuropatía motora, estreñimiento
Platinos	Tenofovir	Nefrotoxicidad
Todos los agentes de quimioterapia	Inhibidores de proteasoma, Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa	Hepatotoxicidad, náusea, vómito

Para los esquemas particularmente utilizados en LNH asociado a VIH: ζ Doxorubicina, Ψ Vincristina
 ξ Etopósido, ∞ Metotrexate, citarabina

La quimioterapia en este grupo de pacientes, representó un reto inicial dada la interacción farmacocinética entre ambos esquemas y otros medicamentos usados como profilaxis para infecciones oportunistas, particularmente aquellos metabolizados por el sistema enzimático del CYP450. Este tipo de interacciones puede incrementar o reducir el metabolismo de ciertos agentes quimioterapéuticos, lo que se traduce en incremento en toxicidad relacionada a tratamiento o reducción en su efectividad (Tabla 5). Por lo anterior, inicialmente los expertos en VIH y linfoma argumentaban la importancia de suspender la ARV durante la aplicación de quimioterapia.

Desde 2003, diversos estudios han demostrado que el uso de ARV y quimioterapia concomitante se asocian con mejor tolerancia a esta última, mejores tasas de respuesta completa (RC) (OR 1.89; $p=0.005$) y una tendencia a mejor SG (HR 0.78, $p=0.07$).^{25, 26, 27} Actualmente el uso de ARV mínimamente metabolizados por el sistema enzimático del CYP450 (Biktarvy) conduce a menores interacciones farmacológicas y por tanto menor toxicidad relacionada al tratamiento, por lo que hoy en día la ARV no debe ser suspendida durante la administración de quimioterapia.

En resumen, los principales retos en la atención de PVVIH se resumen en subtipos histológicos específicos (linfomas asociados a VIH), presentación clínica característica (curso agresivo), riesgo incrementado de infecciones, potencial interacción y toxicidad relacionada por el uso conjunto de ARV y quimio-inmunoterapia.

OPCIONES DE TRATAMIENTO EN PRIMERA LÍNEA EN LNH ASOCIADO A VIH

En épocas previas al uso de ARV, el tratamiento para este grupo de pacientes tenía un objetivo puramente paliativos. Se observaban tasas de RC del 16-56%, con medianas de supervivencia de 5-8 meses, independientemente del tipo de quimioterapia utilizada.

Estudios posteriores demostraron que con el uso de ARV, el estatus del VIH no influye en los desenlaces de los pacientes y que PVVIVH puede recibir los mismos esquemas que la población en general. Coutinho et al. demostraron que no existen diferencias en las tasas de respuesta a RCHOP al comparar pacientes con LDCBG VIH negativos y VIH positivos (84% vs 86%).²⁸ De forma similar Wang et al. reportaron para LB tasas de respuesta similares con CODOX-M/IVAC en pacientes VIH negativos y VIH positivos (64 % vs 63%), así como supervivencia libre de evento a 2 años comparables (57% vs 60%) con toxicidades similares.²⁹

Existen diversos regímenes de tratamiento para este grupo de pacientes con diversos resultados dada la metodología y época en la que fueron descritos (Tabla 6). Mencionaremos brevemente los principales esquemas descritos para los linfomas involucrados en este trabajo (LDCBG, LB y LPB).

Linfoma Difuso de Células B Grandes

En la población VIH negativa, RCHOP se ha convertido en el estándar de tratamiento, por lo que el Consorcio de Neoplasias asociadas a SIDA (AIDS AMC) planteo el único estudio fase 3 (AMC 010) que ha evaluado el uso de Rituximab + CHOP y falló en demostrar un beneficio en SG y SLP; sin embargo, las tasas de respuesta y la menor progresión favorecieron al grupo con Rituximab (Tabla 6).

Se han realizado diversos estudios tratando de evaluar los desenlaces de PVVIVH y linfoma. En una revisión sistemática de 19 estudios publicada por Barta et al.²⁵ se confirmó la eficacia de RCHOP en linfomas asociados a VIH con tasas de RC 3 veces mayores con Rituximab con el inconveniente de un exceso de infecciones en el grupo con CD4 < 50 cel/ μ L³.

Intentando reducir la toxicidad hematológica a la par que se incrementaba el tiempo de exposición a los fármacos, se desarrollaron los esquemas infusionales que de acuerdo al nadir fueron titulados para reducir las citopenias. Los resultados de estos esquemas SC-EPOCH-RR y DA-EPOCH-R ofrecían mejores respuestas, particularmente al administrar Rituximab de forma concomitante (Tabla 6); sin embargo, es importante mencionar que estos estudios son retrospectivos y que hasta el momento no contamos con ningún ensayo aleatorizado que compare RCHOP vs DA-EPOCH-R.

Además del uso de esquemas infusionales como maniobra para reducir la toxicidad, se ha demostrado que la reducción en el número de ciclos de tratamiento es factible sin perjudicar las tasas de RC o SLP. En un análisis post-hoc del estudio FLYER se demostró la no inferioridad de 4 ciclos vs 6 ciclos de DA-EPOCH-R en pacientes de riesgo bajo (SG 78% vs 90, SLE 78% vs 85%).

30

Actualmente continúan creándose estrategias para mejorar el tratamiento de primera línea en estos pacientes; sin embargo, hasta el momento de acuerdo con las guías NCCN versión 5.2022,

el esquema preferido LDCBG, LDCGB HHV8+ NOS y LPC es DA-EPOCH-R con quimioterapia intratecal profiláctica.³¹

Dentro de los nuevos agentes propuestos como primera línea se ha estudiado Vorinostat, un inhibidor de la desacetilasa de histonas sin que; sin embargo, no demostró beneficio al agregarlo a DA-EPOCH-R. Actualmente se realiza un estudio clínico fase 1 con Ibrutinib + DA-EPOCH-R (NCT03220022).

Linfoma de Burkitt

Es un subtipo agresivo de LNH con pobres respuestas a tratamiento utilizando esquemas similares a RCHOP. Por lo que esquemas de mayor intensidad (HyperCVAD, CODOX-M/IVAC) han demostrando su eficacia, con el inconveniente de una mayor toxicidad.

Por lo anterior y con el conocimiento de la elevada tasa de proliferación se planteó que el uso de esquemas infusionales (SC-EPOCH-RR y DA-EPOCH-R) podría ofrecer una mejor respuesta a tratamiento derivada de un mayor tiempo exposición a la quimioterapia maximizado la eliminación de las células tumorales al tiempo que se reducía la toxicidad ocasionada por las altas dosis de quimioterapia (Tabla 6).

Hasta 2021, el análisis más grande en LB y VIH ha sido el publicado por Alderuccio J. et al.³² donde se evalúan de forma retrospectiva 249 pacientes tratados con los 3 esquemas mencionados: CODOX-M/IVAC, HyperCVAD y DA-EPOCH-R y en el que se se concluye:

- No existen diferencias significativas en la SG ($p=0.53$) y SLP ($p=0.13$) entre los 3 esquemas; sin embargo, tras ajustar de acuerdo a las 4 variables pronósticas del análisis multivariado (ECOG 2-4, infiltración a SNC, DHL >5 LSN y >1 sitio extraganglionar afectado) CODOX-M/IVAC se asoció con mejor SLP (HR, 0.45; IC 95%, 0.26-0.79; $p=.005$) y SG (HR, 0.44; IC 95%, 0.24-0.80; $p=.007$).
- Los factores asociados con peor SLP y SG en el análisis multivariado fueron: ECOG 2-4 (HR, 1.87; IC 95%, 1.18-2.96), infiltración a SNC (HR, 1.70; IC 95%, 1.08-2.70), DHL >5 LSN (HR, 2.09; IC 95%, 1.35-3.23) y afección a >1 sitio extraganglionar (HR, 1.58; 95% CI, 1.01-2.47).
- Los pacientes que reciben Rituximab con cualquiera de los esquemas tienen mejores tasas de RG (81% vs 72%, RC similares 71% vs 69%), SLP a 3 años (63% vs 53%; $p=.17$) y SG (66% vs 62%, $p=.41$).
- La infiltración basal a SNC se asocia con peores SLP y SG independientemente del esquema utilizado (Hyper CVAD 40% y 40%, CODOX-M/IVAC 39% y 38%, DA-EPOCH 32% y 46%, $p=0.93$); sin embargo, la infiltración leptomenígea presenta mejores respuestas en comparación con la infiltración a parenquima (RG 65% vs 46%).
- La mortalidad relacionada a tratamiento es el 10%, siendo mayor con HyperCVAD (18%), DA-EPOCH (13%) y CODOX-M/IVAC (7%; $p=0.08$).

- Los factores asociados con mortalidad relacionada a tratamiento en el análisis multivariado fueron: esquema HyperCVAD (OR = 3.55; IC 95%, 1.11-11.34), DHL >5 LSN (OR = 4.35; IC 95% , 1.59-11.87) y edad (OR 1.62 por cada 10 años; IC 95% 1.06-2.48). El número de CD4 (< o > 100 cell/mm³ no se asocio con incremento en la mortalidad (15% vs 8% $p=0.13$).
- Recaídas a SNC se presentaron el 11%, siendo mayores con DA-EPOCH (16% vs 9% HyperCVAD vs 8% CODOX-M/IVAC) .

Con base en estos estudios, las guías NCCN versión 5.2022, recomiendan como esquemas preferidos en primera línea a: CODOX-M/IVAC y DA-EPOCH-R. ³¹

Linfoma Plasmablastico:

Este subtipo de linfoma es raro, agresivo y se caracteriza por ser CD20 negativo; no tiene un estandar de tratamiento y al ser mucho menos frecuente, el número de estudios es reducido y se limita a series retrospectivas o reportes de caso. De forma similar a LDCBG y LB, se ha demostrado que el estatus VIH no afecta en los desenlaces en este tipo de linfoma. ³³

Un punto fundamental a recalcar es que los esquemas similares a CHOP se asocian con pobres desenlaces y elevadas tasas de recaída, por lo que se ha explorado el uso de esquemas mas intensivos como HyperCVAD, CODOXM/IVAC, EPOCH y VDT-PACE, sin beneficio en supervivencia y con pobre respuesta independiente del esquema elegido. ³⁴

Las nuevas terapias, particularmente aquellos fármacos antimieloma como los inhibidores del proteasoma son una estrategia prometedora. Castillo JJ. et al gregaron Bortezomib al esquema EPOCH (V-EPOCH) observando: RC 94%, RP 6% y SG a 5 años 63%. ³⁵ De forma similar el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD38 (Daratumomab) se encuentra bajo investigación en este grupo de pacientes; el AIDS AMC se encuentra reclutando pacientes para el estudio fase 1 con DA-EPOCH y Daratumomab (NCT0413930)

En espera de nuevos resultados, el esquema preferido para este grupo de pacientes de acuerdo con las guías NCCN versión 5.2022 es: EPOCH considerando trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en aquellos de alto riesgo ³¹.

Tabla 6. Esquemas de tratamiento y desenlaces en la población viviendo con VIH			
Linfoma Difuso de Células B Grandes			
	Esquema	Tasas de Respuesta	Supervivencia
Coutinho et al. ²⁸ Retrospectivo	RCHOP	RG 86%, RC 73%, RP 13%	A 48 meses: -SLE 94%, SG 78%
AMC 010 Fase 3 81% LDCGB	RCHOP vs CHOP	RC 57.6% vs 47% Progresión 8.1% vs 21.6%	A 137 semanas (sem) -SLP 45 sem vs 38; $p=0.67$ -SG 139 sem vs 110; $p=0.76$
Barta et al. ²⁵ Revisión sistemática 19 estudios	Rituximab + Quimioterapia (cualquier esquema)	Con Rituximab mejor RC (OR 2.89; , IC 95%, 1.64-5.08 ; p <0.001)	Con Rituximab mejor: -SLP HR 0.50 (IC 95% 0.34- 0.73; $p < 0.001$) -SG HR 0.51 (C 95% 0.38- 0.71; $p<0.0001$)
Little et al. ³⁶ Fase 2, suspendiendo ARV	DA-EPOCH	RG 87%, RC 74% , RP 13% <i>*Mejores respuestas con CD4 > 100 cel/mm³ (RC 87% vs 56%; $p= 0.04$)</i>	A 53 meses: -SLP 73%, SG 60% <i>*Mejor SG con CD4 > 100 cel/mm³ (RC 87% vs 16%; $p= 0.001$)</i>
Sparano et al. ³⁰ AMC 034 trial Fase 2	DA-EPOCH Rituximab concomitante vs secuencial	RC 71% vs 46%	A 2 años: -SLP 66% vs 63% -SG 70% vs 67%
Dunleavy et al. ³⁷ Fase 2, Suspendiendo ARV Ciclos por PET- intermedio	SC-EPOCH-RR	RG 94%, RC 91%, RP 3%	A 5 años: -SLP 84%, SG 68%
Barta et al. ²⁵ Revisión sistemática 19 estudios	CHOP vs EPOCH	Favorece a EPOCH OR 1.73 (IC 95% 1.17 – 2.57; $p < 0.001$)	Favorece a EPOCH -SG: HR 0.33 (IC 95% 0.11-0.85; $p= 0.031$)
Linfoma de Burkitt			
Wang et al. ²⁹ Retrospectivo	CODOX-M/IVAC	RC 63%	A 2 años: -SLE 60%
Barnes et al. ³⁸ Retrospectivo 14 VIH + 66 VIH Neg	R-CODOX-M/R-IVAC	RG 93%, RC 93%	A 3 años: -SLP 68% -SLE 68%
Cortes J et al. ³⁹ 6 Burkitt y VIH	Hyper-CVAD	RG 100% , RC 92%, RP 8%	A 2 años: -SG 48%
Dunleavy et al. ⁴⁰ Prospectivo 11 VIH Suspendiendo ARV	SC-EPOCH-RR	No reportada	A 73 meses -SLP: 92% -SG: 92%
Roschewski et al. ³⁹ Prospectivo 28 VIH	DA-EPOCH-R	No reportada	A 4 años: -SLE 85% -SG 87%
Alderuccio et al. ³² Retrospectivo 249 VIH	CODOX-M/IVAC (63%) DA-EPOCH (25%) Hyper-CVAD (13%)	RG 79% , RC 70%, RP 9%	A 3 años: -SLP y SG ($p=0.13$ y $p=0.53$) CODOX-M/IVAC 66% , 69% Hyper-CVAD 63% , 62% DA-EPOCH 51%, 60%

Rol de Inmunoterapia: Anti-CD20 Rituximab

El rol de los anticuerpos monoclonales anti-CD20 (Rituximab) ha demostrado un beneficio sustancial al combinarse con quimioterapia¹⁰ sin embargo, de acuerdo con los hallazgos reportados por el estudio fase 3 AMC 010 su uso incrementó significativamente la incidencia de muertes relacionadas a infección (14 vs 2% $p= 0.027$) particularmente en pacientes con CD4+ <50 cel/ μ L.⁴¹ Posteriormente tres estudios fase 2 y un metaanálisis de 19 estudios prospectivos, demostraron mejores tasas de RC (OR 2.89, IC 95%, 1.64-5.08 ; $p < 0.001$), SLP (HR 0.50, IC 95% 0.34-0.73; $p < 0.001$), SG (HR 0.51, 95% IC 0.38-0.71; $p < 0.0001$) y seguridad de la terapia anti-CD20; por lo que actualmente se sugiere que Rituximab puede ser utilizado en combinación con quimioterapia, con el particular cuidado en pacientes severamente inmunocomprometidos (< 50 CD4+).

Resumen de eventos pivote en el tratamiento de LNH asociado a VIH

Algunos de los eventos que han marcado la evolución del tratamiento en este grupo de pacientes son:

- Demostrar la seguridad y mejores desenlaces de la administración conjunta de quimioterapia y ARV.
- Demostrar que pueden recibir esquemas de tratamiento similares a los de la población general.
- Demostrar la seguridad y eficacia del empleo de anticuerpos monoclonales anti-CD20.
- Aprobación de su inclusión en ensayos clínicos, es decir la no exclusión por la seropositividad.

Actualmente la infección por VIH es una condición crónica y perfectamente manejable, por lo que la FDA favorece la inclusión de personas viviendo con VIH con CD4+ > 350 cel/ μ L y sin infecciones oportunistas, en ensayos clínicos con lo que se espera continuar mejorando las tasas de respuesta y supervivencia con menor toxicidad y manteniendo un adecuado control virológico.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los estudios que evalúan desenlaces clínicos en pacientes con LNH asociado con infección por VIH suelen enfocarse en desenlaces hematológicos o infectológicos; pocos han evaluado los resultados en conjunto.

Se tienen pocos estudios que analicen desenlaces clínicos de acuerdo con el tipo de ARV y de estos la mayoría se han realizado en épocas previas al uso de II como estándar de tratamiento.

Existen pocos datos en relación a la tasa respuesta al tratamiento de LNH de acuerdo con el tipo de ARV utilizada, particularmente en la era de los II.

3.- JUSTIFICACIÓN

Los esquemas basados en II se han convertido el estándar de tratamiento para pacientes con infección por VIH.

Se desconoce la tasa de respuesta al tratamiento de LNH de acuerdo con la ARV, particularmente con el uso de II.

4.- HIPÓTESIS

Existe diferencia en la tasa de respuesta a tratamiento de primera línea en pacientes con LNH e Infección por VIH acuerdo con el tipo de ARV, especialmente con esquemas basados en II.

5.-OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO PRIMARIO

Describir la tasa de respuesta a tratamiento de primera línea en pacientes con LNH asociado a infección por VIH de acuerdo con el tipo de ARV.

5.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir la SG y supervivencia libre de enfermedad (SLE) a un año.
- Describir la toxicidad hematológica y no hematológica.
- Describir los cambios en el tratamiento de LNH (ajuste de dosis, retraso o suspensión). condicionados por el grado de toxicidad.
- Describir las características clínicas y epidemiológicas de la población.

6. METODOLOGÍA

6.1 DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO:

Estudio multicéntrico, retrospectivo, observacional, descriptivo.

6.2 TAMAÑO DE MUESTRA

Se incluirán el total de pacientes con diagnóstico de LNH e infección por VIH en seguimiento por las instituciones participantes: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) y Hospital Juárez de México (HJM) en el periodo comprendido entre enero 2010 a diciembre 2020.

6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Adultos mayores de 18 años con diagnóstico de LNH (LDCBG, LB y LP) e infección por VIH en el periodo comprendido entre enero 2010 a diciembre 2020.

- Contar con datos completos en archivo clínico o electrónico de las instituciones participantes.
- Iniciar o continuar la ARV durante la administración de la quimioterapia.

6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes que hayan recibido tratamiento para linfoma en una institución distinta a la que actualmente lleva su seguimiento.
- Pacientes sin uso concomitante de ARV y quimioterapia.
- Pacientes que murieran previo al inicio de quimioterapia.

6.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con pérdida de seguimiento o abandono de tratamiento.

6.6.- DEFINICIÓN DE VARIABLES:

Variable	Definición
Generales	
Edad	Expresada en años, registrada al diagnóstico de linfoma.
Sexo	Hombre o Mujer.
Comorbilidades	Se clasificaran en grupos: -Hipertensión arterial sistémica -Diabetes mellitus tipo 2 -Enfermedad renal crónica -Hepatopatías -Enfermedades cardiacas -Enfermedades pulmonares -Enfermedades neurológicas -Enfermedades psiquiátricas -Otras
Fecha de ultimo seguimiento	Expresada en día, mes y año. Se registrara ultima consulta médica recibida en el centro tratante.
Relacionadas a Linfoma No Hodgkin	
Fecha de diagnóstico de LNH	Expresada en día, mes y año. Se registrara la fecha del reporte histopatológico o revisión de laminillas, emitido por el centro tratante.
Subtipo de LNH	De acuerdo a la OMS se incluirán los subtipos asociados con VIH de mayor prevalencia en México, cuyo diagnóstico se haya confirmado por un anatomopatologo del centro tratante. -Linfoma difuso de células B grandes -Linfoma de Burkitt -Linfoma Plasmablástico
Clase funcional	Nivel de actividad y capacidad de autocuidado del paciente, evaluada utilizando la escala ECOG (anexos: tabla 1).
Estadio clínico	De acuerdo con el sistema de Ann Arbor modificado (Anexos: tabla 2)
Afección extraganglionar	De acuerdo con clasificación de Lugano se considera infiltración: • Hepática: Captación incrementada, difusa o focal, con o sin nódulos focales o diseminados. • Sistema nervioso central: - Presencia de lesión en masa por tomografía computarizada - Infiltración meníngea o lesiones en masa por resonancia magnética. - Líquido cefalorraquídeo corroborado por citología o citometría de flujo • Otros órganos: Evidencia de infiltración documentada por PET-CT o biopsia directa del tejido afectado.
IPI	Índice pronóstico internacional, escala pronostica que evalúa características que predicen supervivencia en pacientes con Linfomas No Hodgkin (Anexo: tabla 3).
Enfermedad voluminosa	Masa ganglionar mayor a 10 cm o mayor a un tercio del diámetro transtorácico medido a cualquier nivel de la columna torácica.
Infiltración a médula ósea	Infiltración documentada por PET-CT o por inmunohistoquímica en biopsia de hueso.
Esquema de Tratamiento	De acuerdo al periodo de tiempo seleccionado para el estudio y los subtipos histológicos de LNH, se consideraron los siguientes esquemas: • CHOP ± Rituximab (Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) • EPOCH ± Rituximab (Etopósido, Vincristina, Doxorubicina, Ciclofosfamida y Prednisona)

	<ul style="list-style-type: none"> • Hyper-CVAD ± Rituximab (Ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, y dexametasona) • Ciclofosfamida, Prednisona y Rituximab) • Otros: Esquemas no incluidos en categorías previas
Radioterapia	Uso de radiación de energía alta de rayos X, rayos gamma, neutrones, protones y otras fuentes para destruir células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores.
Respuesta a tratamiento	De acuerdo a la disponibilidad del centro tratante podrá ser evaluada por PET-CT utilizando la escala de 5 puntos de Deauville o TAC utilizando los criterios de respuesta Lugano (Anexos, tabla 4). Se reportará de estar disponibles, respuesta intermedia y respuesta final.
Muerte durante tratamiento	Término de la vida del paciente durante la aplicación de primera línea de tratamiento. La causa de muerte se clasificara en: <ul style="list-style-type: none"> • Progresión de enfermedad • Complicaciones infecciosas • Complicaciones infecciosas oportunistas • Otras causas
Recaída	Reaparición de signos y síntomas de linfoma, corroborados por estudios de imagen o biopsia de tejido afectado, después de un periodo libre de enfermedad.
Supervivencia libre de progresión	Tiempo (expresado en meses) que un paciente sobrevive sin signos clínicos o por imagen de recaída de linfoma. Calculado desde la fecha de diagnóstico de Linfoma No Hodgkin hasta la documentación de progresión documentada por imagen (TAC o PET-CT)
Supervivencia global a 1 año	Tiempo transcurrido (expresado en meses), calculado desde la fecha de diagnóstico de LNH hasta la fecha de muerte o ultimo seguimiento.
Relacionadas a la Infección por VIH	
Fecha de diagnóstico de infección por VIH	Expresada en día, mes y año. Se registrara la fecha en la que se reporto un resultado positivo por: <ul style="list-style-type: none"> -Inmunoensayo de cuarta generación (Ensayo de antígeno/anticuerpo) confirmado por inmunoensayo de diferenciación VIH-1/VIH-2, o -Inmunoensayo de tercera generación confirmado (Ensayo de anticuerpo) confirmado por Western blot
Tiempo al Diagnóstico de Linfoma	Tiempo expresado en meses entre el diagnóstico de VIH y el diagnóstico de LNH.
Indetectable al diagnóstico de linfoma	Carga viral menor a límite inferior del ensayo (< 20-40 copias / μ L) documentada 4 semanas previas o posteriores al diagnóstico de linfoma.
Indetectable al termino de quimioterapia	Carga viral menor a límite inferior del ensayo (< 20-40 copias / μ L) documentada 4 semanas previas o posteriores al término de quimioterapia.
Carga viral basal (copias/mL)	Número de copias de virus de inmunodeficiencia humana por mililitro, documentados 4 semanas previas o posteriores al diagnóstico de linfoma.
CD4+ basal (células/μL)	Número de CD4+ (expresados en células / μ L) documentados 4 semanas previas o posteriores al diagnóstico de linfoma.
CD4+ basal (células/μL) seguimiento	Conteo de CD4+ (expresados en células / μ L) posterior al basal y documentado durante la aplicación de quimioterapia.
Evento definitorio de SIDA	De acuerdo con la CDC, se consideran definitorios de SIDA: <ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis esofágica, bronquial o pulmonar • Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar • Criptococosis extrapulmonar • Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar • Criptosporidiosis intestinal crónica • Isosporiasis crónica intestinal • Infección por citomegalovirus y retinitis por citomegalovirus

	<ul style="list-style-type: none"> • Infección por herpes simple: úlceras crónicas, bronquitis o esofagitis • Infección por micobacterias: <i>Mycobacterium avium</i>, <i>kansasii</i> diseminadas o extrapulmonares • Infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en cualquier sitio • Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecci</i> o neumonías recurrentes. • Septicemia por salmonella. • Toxoplasmosis cerebral • Cáncer de cérvix invasor • Sarcoma de Kaposi • Linfomas: Burkitt y linfoma primario de sistema nervioso central
Coinfecciones	<p>Aquellas no consideradas definitivas de SIDA, pero que contribuyen con la linfomagénesis y que se presenten al diagnóstico de linfoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> -EBV (Virus Epstein Barr) -HHV8 (Virus herpes humano 8) -Hepatitis B -Hepatitis C -Virus del papiloma humano -Sífilis
Estatus de terapia antirretroviral (ARV)	<p>Se distinguen 2 grandes grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virgen o Naive: Aquel paciente que no ha recibido tratamiento antirretroviral previo al diagnóstico de linfoma. • Experimentado: Aquel paciente que ha recibido tratamiento antirretroviral meses previo al diagnóstico de linfoma.
Tratamiento antirretroviral (ARV)	<p>Se distinguirán 4 grupos con base al tercer agente de tratamiento antirretroviral (Anexos, Tabla 5)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basados en Inhibidores de proteasa (IP) • Basados en Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNT) • Basados en Inhibidores de integrasa (II) • Otros
Complicaciones infecciosas oportunistas	<p>Se incluirá cualquier proceso infeccioso considerado infección oportunista por la CDC (Centro para el control y prevención de enfermedades) los NIH (Institutos Nacionales de Salud) y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) que se presente durante la aplicación de quimioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infecciones por bacterias entéricas: <i>Salmonella spp.</i>, <i>Shigella spp.</i>, <i>Campylobacter spp.</i>, <i>Clostridioides difficile</i> • Infecciones por <i>Bartonella henselae</i> y <i>Bartonella quintana</i> • Candidiasis orofaríngea y esofágica • Coccidioidomicosis • Criptococosis • Criptosporidiosis • Histoplasmosis • Enfermedad por complejo de <i>Mycobacterium avium</i> • Enfermedad por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • Neumonía por <i>Pneumocystis</i> • Infección por Virus JC • Encefalitis por <i>Toxoplasma gondii</i> • Enfermedad por virus del papiloma humano • Enfermedad por virus del herpes 8 • Enfermedad por virus del varicela-zoster
Relacionadas a toxicidad, ajustes o complicaciones	
Toxicidad hematológica	<p>Respuesta perjudicial no intencionada, ocasionada por la aplicación de quimioterapia y que ocasiona una disminución en los elementos de la sangre. Será graduada de acuerdo con los criterios de terminología de efectos adversos (CTCAE V5, Anexos, tabla 6).</p>
Episodios de neutropenia grave y fiebre	<p>Número de veces que el paciente presentó fiebre (temperatura > 38.3° en única ocasión o >38° sostenida por más de una hora) y neutropenia grave (Neutrófilos absolutos < 500 cel/ µL). Serán agrupados por número de episodios:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • 1 a 2 episodios • 3 a 4 episodios • Más de 4 episodios
Toxicidad no hematológica	<p>Se tomaron en cuenta las toxicidades más frecuentes relacionados con los esquemas: CHOP, RCHOP, EPOCH, R-EPOCH, H-CVAD y R-HCVAD. Se consideraron solo aquellos efectos adversos grado 3 o 4 con los criterios de terminología de efectos adversos (CTCAE versión 5.0, Anexos, tabla 6)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurológica: Parestesias, neuropatía sensitiva y/o motora periférica • Gastrointestinal: Mucositis, náusea y vómito, diarrea no infecciosa, estreñimiento o alteración en pruebas de funcionamiento hepático • Renal: Incremento en creatinina o lesión renal aguda • Síndrome de lisis tumoral
Ajustes en tratamiento por toxicidad	<p>Se utilizaron los criterios para ajuste de tratamiento de acuerdo con los protocolos R-EPOCH (Sparano, et al.), HyperCVAD (Thomas D, et al.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepática: Bilirrubina total > 1.5- 3 mg/dL o Transaminasas >2-3 veces el límite superior de normalidad • Renal: Incremento en Creatinina > 1.5 a 2 mg/dL o tasa de filtrado glomerular menor a 30 mL/min • Neurotoxicidad: Neuropatía sensitiva o motora grado 2 o mayor • Hematológica: Neutropenia < 500 cel./ μL por al menos 3 días, plaquetas < 25 000/ μL por al menos 3 días
Retraso en aplicación de quimioterapia por toxicidad	<p>Retraso mayor o igual a 2 semanas en la aplicación de quimioterapia (retraso mayor a 35 días para la aplicación de: CHOP, R-CHOP, EPOCH y R-EPOCH).</p>
Complicaciones infecciosas NO oportunistas	<p>Se incluirá cualquier proceso infeccioso no considerado infección oportunista que se presente durante el periodo de tratamiento activo con quimioterapia y terapia antirretroviral. Se clasificaron en grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía • Infecciones de vía urinaria (Cistitis, Pielonefritis, Abscesos renales) • Bacteriemia • Infecciones abdominales (Vía biliar, tubo digestivo) • Absceso/Fisura anal • Neuroinfección • Infección de tejidos blandos

8.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Las variables categóricas se expresaron en frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas, se determinó la normalidad por medio del test D'Agostino & Pearson y con base en el resultado se expresaron como medias o medianas.

Para el análisis de mortalidad y tasa de respuesta por tipo de ARV se utilizó el test Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher; esta última debido la presencia de valores menores a 5 en algunas casillas de la tabla de contingencia.

Para el análisis de supervivencia se utilizó el Método de Kaplan-Meier y para la comparación de curvas de supervivencia se utilizó la prueba de Log-rank.

El análisis de los datos se realizó utilizando el programa Prism - GraphPad Versión 9.4.0.

9.- RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Entre enero 2010 y diciembre 2020 se identificaron 262 pacientes con diagnóstico de LNH e infección por VIH en los 3 centros participantes (INCMNSZ, INCAN y Hospital Juárez de México). De acuerdo con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación resultaron elegibles para el análisis 148 pacientes (Figura 1).

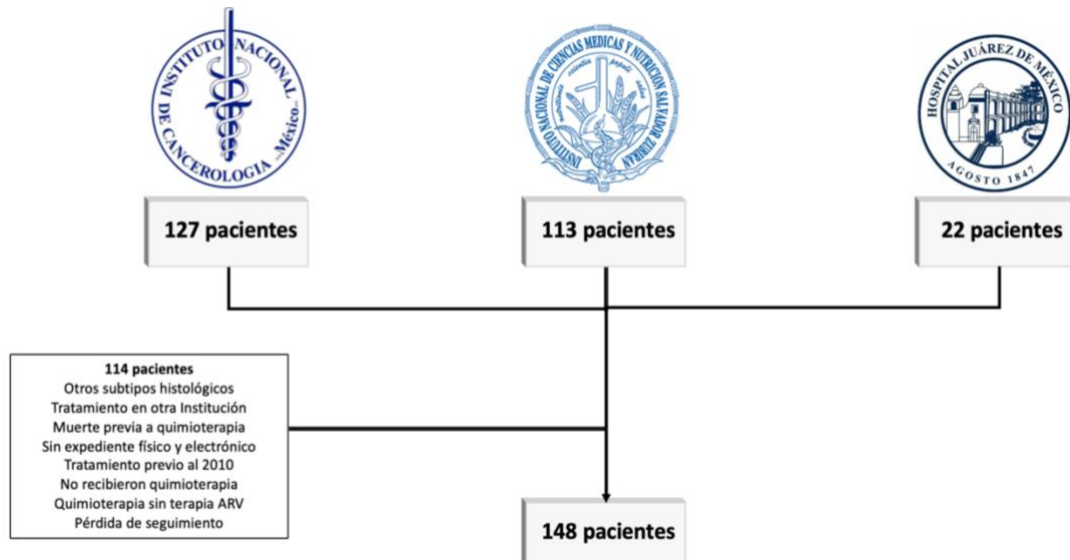


Figura 1. Pacientes elegibles de acuerdo con cada Centro tratante

Las características basales de la población fueron agrupadas para su mayor comprensión en aquellas relacionadas con el LNH (Tabla 1) y aquellas en relación con la infección por VIH (Tabla 2).

De los 148 pacientes elegibles, el 90% eran hombres jóvenes con una mediana de edad al diagnóstico de LNH de 39 años (31-48) y solo un 21% presentaba alguna comorbilidad asociada.

CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS A LINFOMA

De forma similar a otros reportes en México el subtipo de mayor prevalencia fue el LDCBG (55%), seguido de LP (30%) y LB (15%). A diferencia de reportes internacionales resulta interesante la mayor prevalencia de LP sobre LB en nuestro país.

La mayoría de la población presentó una alta carga de enfermedad al diagnóstico, manifestada por: estadios clínicos avanzados (III y IV, 82%), medianas de DHL incrementadas (336 UI/L) enfermedad voluminosa (39%) y afección extraganglionar en más de un sitio (49%), lo que coloca a la mayoría de nuestra población en un riesgo intermedio (IPI 2-3, 62%) de acuerdo al IPI.

Respecto al esquema de tratamiento, debemos mencionar que en algunas casos un mismo paciente recibió diferentes esquemas durante el curso de su tratamiento; esto en relación a la recuperación o disminución de CD4+ y/o decisión del médico.

EPOCH fue el esquema principalmente administrado (52%), seguido de R-CHOP y R-EPOCH con 20% y 19% respectivamente. Como podemos observar el mayor porcentaje de la población no recibió Rituximab, entre las causas destacan: CD4+ basales menores o cercanos a 50 células/ μ L según la definición de variables) falta de recurso económico para acceder al tratamiento.

El 63% de la población completó el total de ciclos planeados con una mediana de 7 ciclos por paciente, mientras que el 37% restante no completaron su esquema por diferentes causas: progresión del linfoma, pérdida de seguimiento, abandono de tratamiento y/o muerte.

El 31% recibió radioterapia, de estos el 7% fue con fines paliativos y el 93% con fines terapéutico, probablemente en relación con enfermedad voluminosa al diagnóstico.

Tabla 1. Características en relación a linfoma		Tabla 1. Características en relación a linfoma	
	No. (%)	IPI	No. (%)
Edad (Mediana; RIQ)	39 (31-48)	Bajo	42 (28)
18 - 60 años	143 (97)	Intermedio bajo	52 (35)
>60 años	7 (5)	Intermedio Alto	40 (27)
Sexo		Alto	14 (9)
Hombres	133 (90)	Enfermedad voluminosa	58 (39)
Mujeres	15 (10)	Infiltración extraganglionar	40
Comorbilidades	31 (21)	>1 sitio	72 (49)
Subtipo		Tubo digestivo	50 (40)
Linfoma Difuso de Células B	82 (55)	Hueso	36 (29)
Grandes		Piel y tejidos blandos	29 (23)
Linfoma Plasmablastico	45 (30)	Esquema de tratamiento	
Linfoma Burkitt	22 (15)	CHOP	9 (6)
Estadio clínico		R-CHOP	29 (20)
I	8 (5)	EPOCH	77 (52)
II	18 (12)	R-EPOCH	28(19)
III	17 (11)	HyperCVAD	5 (3)
IV	105 (71)	Otros	8 (5)
ECOG		Ciclos de tratamiento (Mediana ; RIQ)	7 (4-6)
0 -1	125 (84)	Completos	93 (63)
>2	23 (16)	Incompletos	55 (37)
DHL (Mediana; RIQ)	336 (200-677)	Radioterapia	46 (31)

CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS AL INFECCIÓN POR VIH

En gran mayoría de los casos el diagnóstico de infección por VIH y LNH se realiza de forma concomitante. En el presente estudio la mediana de tiempo entre ambos fue de 115 días (15 – 711 días).

Respecto estatus de la infección por VIH al diagnóstico de LNH, el 32% de la población tenía alguna coinfección concomitante, siendo las más frecuentes sífilis (45%), hepatitis B (30%) y VEB (19%).

En cuanto a eventos definitorios de SIDA, sin tomar en cuenta al diagnóstico de LB, en el 29% se detectó alguno: Infección por CMV (26%), sarcoma de Kaposi (26%) y candidiasis esofágica, bronquial o pulmonar (16%).

En 143 de 148 pacientes se reportó la carga viral al diagnóstico LNH, con ello tenemos que el 70% de la población presentaba una carga viral detectable con medianas de 48, 927 copias/mL y medianas de CD4+ de 98.5 cel/ μ L

En relación al tipo de ARV, el 81% de los pacientes al diagnóstico de Linfoma era vírgenes al tratamiento y solo el 19% había recibido algún esquema previo. De acuerdo con el tipo de ARV iniciado la mayoría de la población se encontraba con INNTR (68%), seguido de II (18%) y en una menor proporción IP (15%).

Tabla 2. Características basales de la infección por VIH	
	No. (%)
Tiempo entre diagnóstico de linfoma y VIH (Mediana, días)	115 (15-711)
Coinfecciones	47 (32)
Sífilis	21 (45)
Hepatitis B	14 (30)
Epstein Barr	9 (19)
Carga viral al diagnóstico de linfoma (Mediana, copias/ mL)	48, 927 (40 - 293,380)
Indetectable al diagnóstico de linfoma ξ	43 (30)
Indetectable al término de quimioterapia ω	81 (76)
CD4+ (células / μ)	
Al diagnóstico de Linfoma (Mediana, RIQ)	98.5 (38 -244)
Al término de quimioterapia ϕ	135 (62 – 76)

Tabla 2. Características basales de la infección por VIH	
	No. (%)
Evento definitorio de sida	43 (29)
Infección por Citomegalovirus	11 (26)
Sarcoma de Kaposi	11 (26)
Candidiasis esofágica, bronquial o pulmonar	7 (16)
Estatus de terapia antiretroviral	
Virgen a tratamiento	120 (81)
Experimentado	28 (19)
Tipo de terapia antiretroviral	
Inhibidores No Nucleosidos	100 (68)
Inhibidores de Proteasa	22 (15)
Inhibidores de Integrasa	26 (18)

ξ En 5 pacientes no se reportó carga viral al diagnóstico de Linfoma

ω En 42 pacientes no se reportó carga viral al término de quimioterapia

ϕ En 35 paciente no se reportaron CD4+ al término de quimioterapia

EFICACIA

De los 148 pacientes, 122 (78%) fueron incluidos en el análisis de tasa de respuesta, 27 restantes (22%) no pudieron ser evaluados ya sea por pérdida de seguimiento, abandono de tratamiento y/o muerte.

La tasa de respuesta global (RG) fue del 58%, con un 54% de RC y un 4% de respuestas parciales (RP). El 2% se mantuvo con enfermedad estable y el 39% presentó progresión sobre primera línea de tratamiento. Respecto al análisis por tipo de ARV la mayor tasa de RG se obtuvo con el uso de INNTR (63% vs II 58% y IP 41%; $p= 0.004$; Tabla 3). De estos el mayor porcentaje de RC igualmente se obtuvo con INNTR (58% vs II 54% y IP 41%; $p= 0.042$), mientras que para RP no hubo diferencias significativas entre grupos. El grupo con mayor tasa de progresión fue el de los IP (53%, II 42% y INTR 36%, $p= 0.048$).

Tabla 3. Tasa de respuesta por tipo de terapia antiretroviral

Respuesta	No. (%)				Valor p
	Total (N=122)	INNTR (N = 81)	IP (N= 17)	II (N= 24)	
Respuesta Global	71 (58)	51 (63)	7 (41)	14 (58)	0.004
Respuesta Completa	66 (54)	47 (58)	7 (41)	13 (54)	0.042
Respuesta Parcial	5 (4)	4 (5)	0 (0)	1 (4)	0.090
Progresión	48 (39)	29 (36)	9 (53)	10 (42)	0.048

A un año de seguimiento la mediana de SG no fue alcanzada, registrando una supervivencia global del 74.3% a 1 año (es correcta esta información) sin mostrar diferencias significativas por tipo de ARV (IP 72-% vs INNTR 74.9, II 80.7%; $p= 0.809$; Figura 2 A y B)

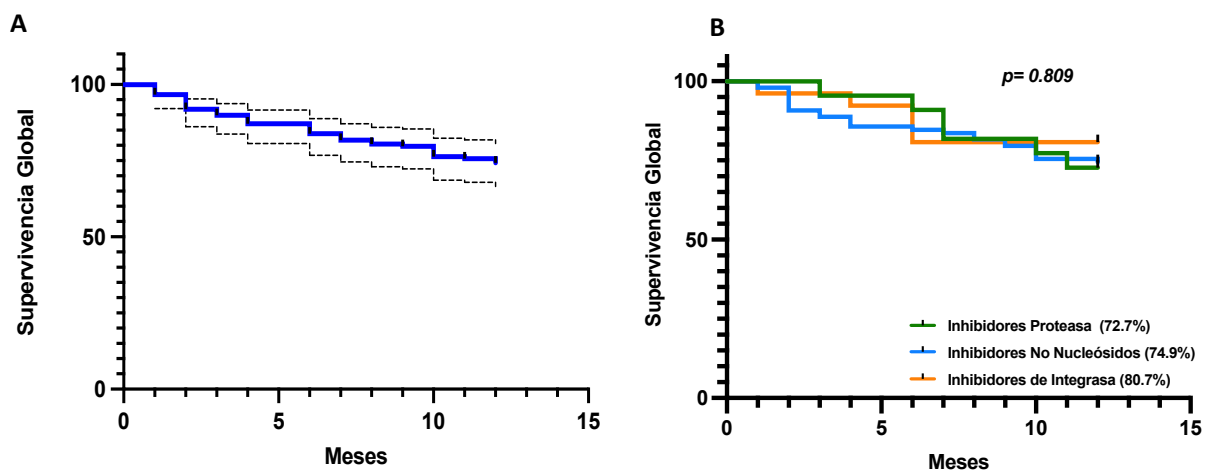


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para Supervivencia Global del total de la población y por tipo de terapia antirretroviral.

Panel A: Muestra la supervivencia global del total de la población. A un año de seguimiento se presentaron 36 muertes.

Panel B: Muestra la supervivencia global por tipo de terapia antirretroviral. A un año de seguimiento murieron: 6 pacientes con IP, 24 con INNTR y 5 con II.

Con respecto a la SLP a un año de seguimiento la mediana no había sido alcanzada, registrando una supervivencia del 71.5% y al igual que con la SG no se encontraron diferencias significativas por tipo ARV utilizada (IP 72.7 % vs INNTR 75, II 65.3%; $p= 0.598$; Figura 3 A y B).

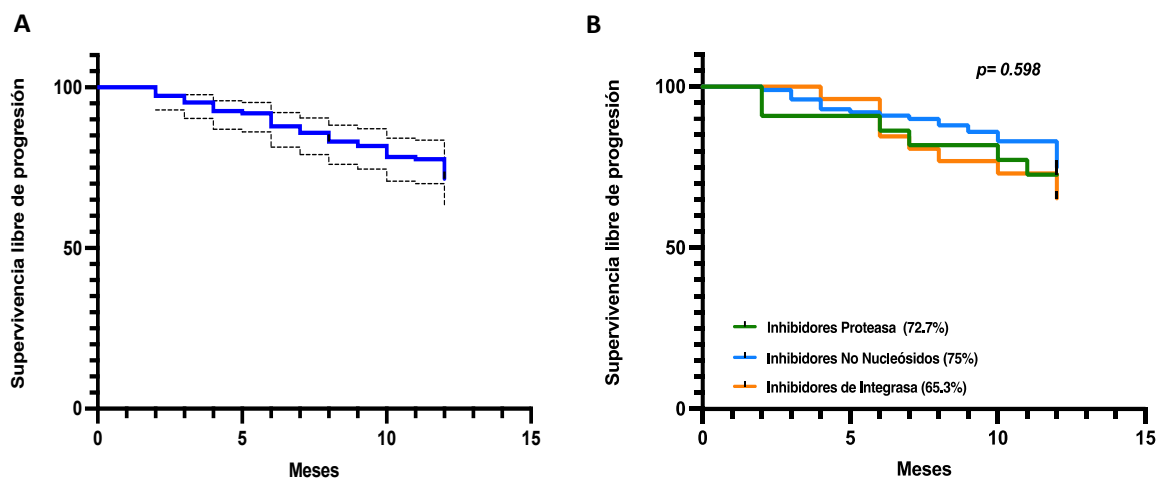


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Porgesión del total de la población y por tipo de terapia antirretroviral. Panel A: Muestra la supervivencia libre de progresión de la población. A un año de seguimiento 34 pacientes habían progresado. Panel B: Muestra la supervivencia libre de progresión por tipo de terapia antirretroviral. A un año de seguimiento había progresado: 6 pacientes con IP, 17 con INNTR y 7 con II.

SEGURIDAD

EFFECTOS ADVERSOS

Para el análisis de toxicidad se reportaron datos solamente de un centro (INCMNSZ) con un total de 46 pacientes.

El principal efecto adverso reportado fue toxicidad hematológica G3-4 en 91%, 48% presentó al menos un episodio de neutropenia grave y fiebre.

Respecto a la toxicidad no hematológica, las infecciones oportunistas ocuparon el primer lugar en frecuencia con un 76%, principalmente representadas por candidiasis orofaríngea (69%) e infecciones por bacterias entéricas (14%), mientras que las infecciones no oportunistas se presentaron el 63% (Tabla 8, Anexos).

Por otra parte los efectos adversos gastrointestinales se presentaron en el 70%, de ellos diarrea G3-4 fue la principalmente reportada. La toxicidad hepática se presentó en el 59% siendo la principal manifestación el incremento en ALT/AST G3-G4 en el 15% (Tabla 8, Anexos).

De manera general el 65% de la población requirió algún ajuste (reducción o no escalamiento de dosis) a su esquema de tratamiento debido a toxicidad, la mayoría (67%) se ajustó en 1 a 2 ciclos mientras que el 27% requirió ajuste en más de 4 ciclos. En el 61% de los pacientes se requirió retrasar la aplicación de quimioterapia, con retraso en 1 o 2 ciclos en el 82% y en más de 4 ciclos en el 11%.

Tabla 4. Toxicidad por tipo de terapia antiretroviral				
	No. (%)			
	INNTR N= 23	IPP N=5	III N= 18	Valor p
Hematológica G3-4	21 (91)	5 (100)	16 (89)	0.0040
Neutropenia grave y fiebre	9 (43)	1 (20)	11 (69)	< 0.001
Anemia Grado 3-4	10 (48)	1 (20)	13 (81)	< 0.001
Trombocitopenia Grado 3-4	10 (48)	0 (0)	9 (56)	< 0.001
No Hematológica cualquier grado				
Gastrointestinal	16 (70)	1 (20)	16 (89)	< 0.001
Hepática	12 (52)	3 (60)	12 (67)	0.096
Neurológica	5 (22)	3 (60)	9 (50)	< 0.001
Renal	4 (17)	0 (0)	3 (17)	< 0.001
Infeciosas				
Oportunistas	14 (61)	4 (80)	11 (61)	0.004
No oportunistas	15 (65)	1 (20)	13 (72)	< 0.001
Ajuste de tratamiento por toxicidad	12 (52)	4 (80)	14 (78)	< 0.001
1-2 ciclos	7 (58)	1 (25)	12 (86)	
3-4 ciclos	2 (17)	0 (0)	0 (0)	
> 4 ciclos	3 (25)	3 (75)	2 (14)	
Retraso en tratamiento	15 (65)	1 (20)	9 (50)	< 0.001
1-2 ciclos	11 (73)	1 (100)	9 (100)	
3-4 ciclos	2 (13)	0 (0)	0 (0)	
> 4 ciclos	3 (2)	0 (0)	0 (0)	

De acuerdo con el tipo de ARV, de forma similar a lo previamente reportado, el 100% de los usuarios de IP presentó algún evento de toxicidad hematológica grado 3-4, con diferencia significativa respecto a los INNTR e II (91% y 89%; $p= 0.004$). Pese a esta diferencia, resulta interesante que por tipo de toxicidad, los usuarios de II presentaron con mayor frecuencia algún episodio de neutropenia febril y anemia grado 3-4 (Tabla 5).

Respecto a los efectos adversos no hematológicos, a nivel gastrointestinal y hepático el mayor porcentaje fue reportado en el grupo de II pero solo con una diferencia estadísticamente significativa a nivel gastrointestinal (II, 89% vs INNTR, 70% vs IP, 20%; $p= <0.001$). A nivel neurológico la mayor toxicidad se presentó en el grupo de IP (IP, 60%

vs II, 50% vs INNTR 22%; $p = <0.001$). No hubo diferencias en los efectos adversos renales para los 3 grupos.

En el aspecto de complicaciones infecciosas durante la aplicación de tratamiento, el grupo de IP presentó el mayor porcentaje de infecciones oportunistas (IP, 80% vs INNTR, 61% vs II, 61% ; $p = 0.004$). Por el contrario para las complicaciones infecciosas no oportunistas el grupo principalmente afectado fue el de II con un 72% (INNTR, 65% vs IP 20%; $p = <0.001$).

Derivado de los efectos adversos, el grupo que requirió mayores ajustes al tratamiento fue el de los IP con una diferencia estadísticamente significativa (IP, 80% vs II, 78% vs INNTR, 52%; $p = < 0.001$). De estos el 75% requirió ajuste de dosis en más de 4 ciclos. Por el contrario el grupo con mayor retraso para la aplicación del tratamiento fue el de los INNTR 65% (II, 50% vs IP, 20% ; $p = <0.001$)

9.3 SEGURIDAD

9.3.1 MORTALIDAD

La tasa de mortalidad general fue del 20%, siendo las complicaciones infecciosas la principal causa seguida de progresión de la enfermedad (Figura 4).

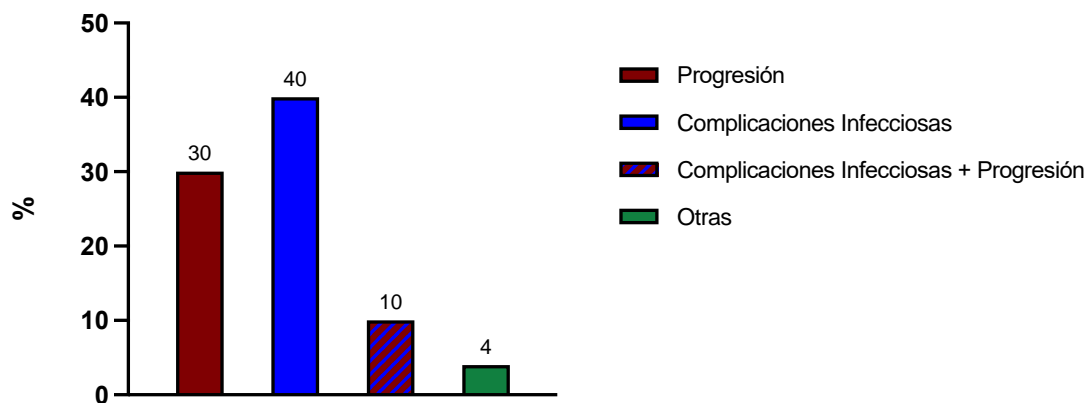


Figura 4. Mortalidad por causas en el total de la población

Del 20% de pacientes que murieron por cualquier causa, el 90% se encontraba utilizando INNTR con una diferencia significativa respecto a los IP e II (5% y 5%, $p = 0.001$).

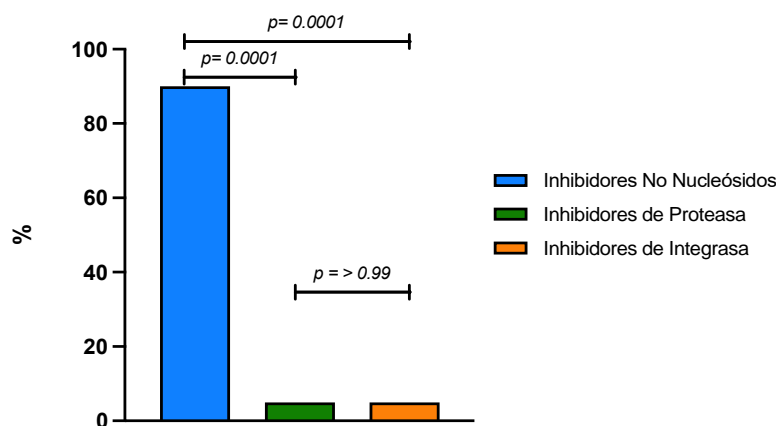


Figura 5. Mortalidad por tipo de terapia antirretroviral

10. DISCUSIÓN

En México contamos información limitada con respecto a los LNH asociados a VIH. Tres de los estudios publicados en 2004, 2008 y 2017 por Hernández Rivera et al., Cornejo Juárez et al. y Sotomayor et al. se han enfocado en describir las características clínicas, analizar el impacto de la ARV y factores pronósticos. Análisis más recientes, en 2020 publicados por Cardeñas Ortega, et al. y por Bravo-Villa et al. se han centrado en las complicaciones infecciosas.

Nuestro estudio realizado en población mexicana reporta los desenlaces en PVVIH que reciben de forma concomitante ambas terapias (ARV y quimioterapia) y se enfoca en analizar si el tipo de ARV utilizada ofrece diferentes desenlaces en los pacientes, con particular interés en el uso de IP.

Decidimos centrar el análisis en la tasa de respuesta por tipo de ARV dados los beneficios en el control virológico que ofrecen los II, mismos que los han posicionado como primera línea de tratamiento y esquema nacional en nuestro país. Buscando si esta mejoría desde el punto de vista infectológico se reflejaba en mejores tasas de respuesta hematológica, decidimos analizar PVVIH y LNH de 3 centros de referencia nacional.

De forma similar a reportes internacionales el subtipo histológico principal fue el LDCBG afectando a una población constituida principalmente por hombres jóvenes, sin comorbilidades asociadas, adecuado estado funcional (ECOG 0 -1), estadios clínicos avanzados, enfermedad voluminosa, afección extraganglionar, carga virales elevadas y CD4+ menores a 100 células/ μ L.

Resulta interesante que LB representa el segundo LNH en frecuencia en este grupo de pacientes en reportes internacionales, siendo en nuestro estudio este lugar es ocupado por el LP, subtipo particularmente raro en otros países.

Respecto al tipo de quimioterapia utilizada, pese a que desde 2003 en la revisión sistémica publicada por Barta et. al. se evidenció el beneficio y seguridad del uso de Rituximab en este grupo de pacientes, solo el 39% nuestra población lo recibió pese a tener una cuenta de CD4+ > 50 células/ μ L, nivel de seguridad de acuerdo a esta revisión.

Tras explorar el motivo de la no utilización de Rituximab, debemos recordar que la aceptación, extensión y el acuerdo sobre su uso entre infectólogos y hematólogos mexicanos probablemente no sucedió tan cercana a la aprobación internacional. Lo que explica que en nuestro estudio, para algunos casos en conjunto con infectología se había decidido no administrarlo por contar con CD4+ muy cercanos a 50 células/ μ L mientras que en otro grupo de pacientes no se administró por falta de recursos económicos para financiarlo.

No contar con el beneficio del Rituximab en el 39% de nuestros pacientes, probablemente explique la menor tasa de RG (58%) en comparación con reportes internacionales donde suele ser mayor al 70%. Sin embargo, debemos destacar que hemos observado mejoría respecto nuestros datos históricos con un incremento en RG de 40%–43.7% a un 58%; lo que probablemente refleja un menor tiempo en el diagnóstico, mejor soporte en la atención médica de estos pacientes y el beneficio previamente reportado del uso concomitante de la ARV y la quimioterapia.

En cuanto a la respuesta por tipo de ARV, esta tuvo una diferencia significativa entre los tres grupos de antirretrovirales con un mayor tasa de RG para aquellos con uso de INNTR (63% vs 58% vs 41% , $p= 0.004$); sin embargo, esta no fue significativamente distinta a aquellos con uso de II (63% vs 58%; $p= 0.46$). Respecto a la tasa de RP y RP no hubo diferencia significativa entre los 3 grupos. Al evaluar la tasa de progresión, el grupo con IP fue el que presentó un mayor porcentaje de progresión; sin embargo, esta no fue significativamente diferente respecto a los otros dos grupos de antirretrovirales (IP 53%, II 42%, INNTR 36%, $p=0.048$). De forma similar no se observó diferencia en tasas de SG y SLP entre grupos.

Tratando de explicar la ausencia de diferencia entre grupos es importante mencionar que más de la mitad de nuestros pacientes se encontraba recibiendo un esquema basado en INNTR, con una menor representación de los II. Si bien, la aprobación de estos últimos a nivel internacional se dio en 2007, su llegada a México y su incorporación como primera línea de tratamiento nacional fue hasta 2019 lo explica la baja representación de estos últimos en nuestro estudio y probablemente la ausencia de diferencia entre grupos. Además es fundamental destacar que en México, previo a 2019, este grupo de antirretrovirales (II) no era considerado la primera línea de tratamiento, sino que se reservaba para aquellos pacientes con características particulares: poca tolerancia a tratamiento, falla a INNTR o interacciones con otros medicamentos. Por lo que probablemente un período de seguimiento más prolongado nos permitirá contar con mayor grupo pacientes que reciben II en primera línea y evaluar si verdaderamente no existen diferencias en las tasas de respuesta y supervivencia por tipo de ARV.

En el análisis exploratorio para evaluar toxicidad (unicéntrico) encontramos datos similares a los ya reportados respecto al uso de IP, es decir mayor toxicidad hematológica grado 3-4, que explica el mayor porcentaje de infecciones, particularmente oportunistas y la necesidad de ajustar el tratamiento por toxicidad en más de 4 ciclos. Con esta evidencia, decidimos analizar únicamente INNTR vs II (análisis no mostrado) encontrando sorprendentemente, que este último grupo presenta un mayor porcentaje de neutropenia grave y fiebre que no se traduce en mayores infecciones oportunistas (61% vs 61) y no oportunistas (65% vs 72%, $p= 0.28$) pero sí, en la necesidad de ajustar el tratamiento en un mayor número de pacientes (52% vs 78%, $p= 0.0001$), aunque éste se realizó en una menor cantidad de ciclos (1-2 ciclos) y con menores retrasos en la aplicación del mismo (50% vs 65% $p= 0.0319$).

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, se trata de un análisis retrospectivo, que por el periodo de tiempo estudiado (2010-2020) contamos con un mayor porcentaje de pacientes con INNTR y una menor representación de los II, lo cual podría reflejar la ausencia de diferencia en las tasas de respuesta a tratamiento.

Otro punto a considerar es que el análisis se realizó agrupando a todos los linfomas asociados a VIH; sin embargo, reconocemos que por su comportamiento biológico distinto, sería interesante analizar por subtipos histológicos.

Respecto a las fortalezas, es el primer estudio multicéntrico en nuestro país que analiza los desenlaces de este grupo de pacientes por lo que queremos sentar las bases para un registro nacional de linfomas asociados a VIH que tras la continua identificación de factores pronósticos nos permitirá un manejo más efectivo, de acuerdo al riesgo de cada paciente y muy probablemente mejores desenlaces.

Finalmente es importante reconocer que pese a no contar con desenlaces similares a estudios internacionales, el mejor manejo de soporte y la estrategias actuales de ARV en México han permitido mejorar nuestros resultados.

11. CONCLUSIONES

Los grandes avances en el control de la infección por VIH han conducido a un incremento en la esperanza de vida para PVVIH; sin embargo, el problema no está del todo resuelto puesto que el VIH genera un ambiente de estimulación antigénica crónica y disregulación inmune que en conjunto con virus oncogénicos afectando a una población más longeva continúan favoreciendo la linfomagénesis. De forma que pese a los avances alcanzados con el uso de ARV nos continuaremos enfrentando al desarrollo de linfomas con subtipos característicos en éste grupo de pacientes.

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio, aún en la época de los II, que ofrecen un mejor control virológico, inmunológico y con menores interacciones farmacológicas, las tasas de respuesta, SG y SLP no son significativamente diferentes entre los tres grupos de antirretrovirales.

Finalmente, aún no se cuenta con ningún estándar de tratamiento para éste grupo de pacientes; sin embargo, se espera que con la reciente aprobación de la FDA, respecto a la inclusión de los PVVIH en ensayos clínicos, este sector de la población pueda tener acceso a las nuevas terapias y con evidencia mucho más sólida podamos comparar desenlaces y establecer o modificar estándares de tratamiento.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Unids. O R L D A I D S D A Y 2 0 2 1.
2. Jorge, D. R. *et al.* Directorio Secretaría de Salud Dirección General de Epidemiología
3. Eyawo, O. *et al.* Changes in mortality rates and causes of death in a population-based cohort of persons living with and without HIV from 1996 to 2012. *BMC Infectious Diseases* **17**, (2017).
4. Engels, E. A. *et al.* Cancer-Attributable Mortality among People with Treated Human Immunodeficiency Virus Infection in North America. *Clinical Infectious Diseases* **65**, 636–643 (2017).
5. Croxford, S. *et al.* Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *The Lancet Public Health* **2**, e35–e46 (2017).
6. Kimani, S. M. *et al.* Epidemiology of haematological malignancies in people living with HIV. *The Lancet HIV* vol. 7 e641–e651 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30118-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30118-1) (2020).
7. Pai, S.-Y., Lurain, K. & Yarchoan, R. *How immu no de fi ciency can lead to malig nancy.* <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2021/1/287/1852069/287pai.pdf>.
8. Alaggio, R. *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Santiago Montes-Moreno* **33**,.
9. Re, A., Cattaneo, C. & Montoto, S. Treatment management of haematological malignancies in people living with HIV. *The Lancet Haematology* vol. 7 e679–e689 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30115-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30115-0) (2020).
10. Rubinstein, P. G., Aboulaflia, D. M. & Zloza, A. Malignancies in HIV/AIDS: From epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS* vol. 28 453–465 Preprint at <https://doi.org/10.1097/QAD.000000000000071> (2014).
11. Re, A., Cattaneo, C. & Rossi, G. HIV and lymphoma: From epidemiology to clinical management. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* **11**, (2019).
12. Noy, A. Optimizing treatment of HIV-associated lymphoma. (2019).
13. Pongas, G. N. & Ramos, J. C. HIV-Associated Lymphomas: Progress and New Challenges. *Journal of Clinical Medicine* **11**, (2022).
14. Khwaja, J., Burns, J. E., Ahmed, N. & Cwynarski, K. HIV-associated lymphoma—advances in clinical management. *Annals of Lymphoma* **5**, 26–26 (2021).
15. Berhan, A., Bayleyegn, B. & Getaneh, Z. HIV/AIDS Associated Lymphoma: Review. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy* **Volume 12**, 31–45 (2022).
16. A predictive model for aggressive non-Hodgkin’s lymphoma. *N Engl J Med* **329**, 987–994 (1993).
17. Ziepert, M. *et al.* IPI-R: Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* **28**, 2373–2380 (2010).

18. Zhou, Z. *et al.* NCCN-IPI: An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* **123**, 837–842 (2014).
19. Chen, J. *et al.* A Novel Prognostic Score Including the CD4/CD8 for AIDS-Related Lymphoma. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* **12**, (2022).
20. Score pronóstico para linfomas asociados a SIDA, Barta, Hematologica 2014.
21. Pablo Alderuccio, J. *et al.* HIV-associated Burkitt lymphoma: outcomes from a US-UK collaborative analysis. **5**, (2852).
22. Barta, S. K. *et al.* Changes in the influence of lymphoma- and HIV-specific factors on outcomes in AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology* **26**, 958–966 (2015).
23. Saag, M. S. *et al.* Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA - Journal of the American Medical Association* vol. 324 1651–1669 Preprint at <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17025> (2020).
24. Mexico. Secretaria de Salud. Consejo Nacional para la Prevencion y Control del VIH/SIDA. *Guia de manejo antirretroviral de las personas que viven con el VIH/SIDA*. (Mexico. Secretaria de Salud, 2004).
25. Barta, S. K. *et al.* Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients Key Points. doi:10.1182/blood-2013-04.
26. Meister, A., Hentrich, M., Wyen, C. & Hübel, K. Malignant lymphoma in the HIV-positive patient. *European Journal of Haematology* vol. 101 119–126 Preprint at <https://doi.org/10.1111/ejh.13082> (2018).
27. Tan, C. R. C. *et al.* Combination antiretroviral therapy accelerates immune recovery in patients with HIV-related lymphoma treated with EPOCH: a comparison within one prospective trial AMC034. *Leukemia and Lymphoma* **59**, 1851–1860 (2018).
28. Coutinho, R. *et al.* HIV status does not impair the outcome of patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the cART era. *AIDS* **28**, 689–697 (2014).
29. Wang, E. S. *et al.* Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* **98**, 1196–1205 (2003).
30. Sparano, J. A. *et al.* Response-adapted therapy with infusional EPOCH chemotherapy plus rituximab in HIV-associated, B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* **106**, 730–735 (2021).
31. Mary Dwyer, N. *et al.* *NCCN Guidelines Version 5.2022 B-Cell Lymphomas NCCN Guidelines*. <https://www.nccn.org/home/member-> (2022).
32. Pablo Alderuccio, J. *et al.* HIV-associated Burkitt lymphoma: outcomes from a US-UK collaborative analysis. **5**, (2852).
33. Di Ciaccio, P. R. *et al.* Survival Outcomes for Plasmablastic Lymphoma: An International, Multicentre Study By the Australasian Lymphoma Alliance. doi:10.1182/blood-2020-134972.

34. Khwaja, J., Burns, J. E., Ahmed, N. & Cwynarski, K. HIV-associated lymphoma—advances in clinical management. *Annals of Lymphoma* **5**, 26–26 (2021).
35. Castillo, J. J. *et al.* Bortezomib plus EPOCH is effective as frontline treatment in patients with plasmablastic lymphoma. *British Journal of Haematology* **184**, 679–682 (2019).
36. Little, R. F. *et al.* Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: Impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* **101**, 4653–4659 (2003).
37. Dunleavy, K. *et al.* The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* **115**, 3017–3024 (2010).
38. Barnes, J. A. *et al.* Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: A retrospective analysis. *Annals of Oncology* **22**, 1859–1864 (2011).
39. Roschewski, M. *et al.* Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy with Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults with Untreated Burkitt Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* **38**, 2519–2529 (2020).
40. Dunleavy, K. *et al.* Low-Intensity Therapy in Adults with Burkitt's Lymphoma A BS TR AC T. *N Engl J Med* **369**, 1915–1940 (2013).
41. Kaplan, L. D. *et al.* Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. (2005) doi:10.1182/blood-2005-04-1437.

13. ANEXOS:

Tabla 1. Escala de funcionalidad ECOG

ECOG	
0	Actividad normal sin restricción ni ayuda
1	Restringido para actividad física extenuante. Ambulatorio y realiza tareas cotidianas y trabajos ligeros de forma normal
2	Incapacidad para cualquier actividad laboral, pero capaz del autocuidado. Menos del 50% del tiempo en cama
3	Capacidad restringida para el autocuidado. Más del 50% de tiempo en cama
4	Incapacidad total. El 100% del tiempo en cama
5	Muerte

Tabla 2. Sistema de Estadificación de Ann Arbor modificada por Lugano

Estadio	Afectación	Sitios extraganglionares (E)
Estadios Limitados		
I	1 ganglio o región ganglionar adyacentes	Lesiones extraganglionares únicas sin afectación ganglionar
II	2 o más grupos ganglionares del mismo lado del diafragma	Estadios I y II con afectación extraganglionar contigua
II voluminoso	Para Linfoma Difuso de Células Grandes B: Masa ganglionar mayor a 10 cm o mayor a un tercio del diámetro transtorácico medido a cualquier nivel de la columna torácica.	
Estadios Avanzados		
III	Ganglios en ambos lados del diafragma	No aplica
IV	Afectación adicional no contigua extralinfática	No aplica

Amígdalas, anillo de Waldeyer y bazo son considerados tejido ganglionar

Tabla 3. Índice Pronóstico Internacional

Índice Pronóstico Internacional (IPI)			
Característica	Puntaje		
	0 puntos		1 punto
Edad	< 60 años		>60 años
Estadio clínico Ann Arbor	I o II (Limitados)		III o IV (Avanzados)
ECOG	0 o 1		>2
DHL sérica	< 1 x normal		>1x normal
Sitios extraganglionares	≤ 1 sitio		>1 sitio
Riesgo de acuerdo a IPI			
Puntaje	Grupo de riesgo	Supervivencia global a 4 años (%)	Supervivencia libre de progresión (%)
0-1	Bajo	82	85
2	Intermedio bajo	81	80
3	Intermedio alto	49	57
4-5	Alto	59	51

Tabla 4. Criterios de respuesta a tratamiento

RESPUESTA / SITIO	BASADA EN PET-CT
Respuesta metabólica completa	<ul style="list-style-type: none"> • Deauville 1, 2 y 3 con o sin masa residual • Sin evidencia de captación en médula ósea • Sitios extraganglionares con incremento en captación fisiológica (anillo de Waldeyer, intestino) o con activación como bazo o médula ósea (uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos) cuya captación podría ser mayor a la del mediastino y/o hígado; considerar respuesta metabólica: si la captación de los sitios inicialmente afectados no es mayor a la del tejido circundante, incluso si este tiene incremento en captación fisiológica.
Respuesta metabólica parcial <i>* Interino: Sugiere enfermedad que responde</i> <i>* Final: Indica enfermedad residual</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Deauville 4 o 5 captación menor a la basal y masas residuales de cualquier tamaño • Médula ósea con captación residual compatible con cambios reactivos por quimioterapia (Si persisten cambios focales pero con respuesta ganglionar, considerar IRM o biopsia o seguimiento).
Sin respuesta metabólica / Enfermedad estable	<ul style="list-style-type: none"> • Deauville 4 o 5 sin cambios significativos respecto a la captación basal
Progresión de enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> • Deauville 4 o 5 con incremento en la captación respecto a la basal • Nuevas lesiones ávidas por FDG consistentes con linfoma • Médula ósea con nuevos focos de captación consistentes con linfoma

RESPUESTA / SITIO	BASADA EN TAC
Respuesta radiológica completa	<p>Requiere todas las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminución en el tamaño ganglionar > 1.5 cm de su diámetro mayor (LDi) • Sin afección a sitios extraganglionares • Organomegalia regresa a su tamaño normal • Médula ósea con morfología normal o indeterminada con inmunohistoquímica negativa
Respuesta radiológica parcial	<p>Requiere todas las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminución > 50% en la SPD (suma del producto de los diámetros perpendiculares) de hasta 6 lesiones dominantes (ganglionares o extraganglionares), sin cumplir criterios para progresión • Lesiones muy pequeñas para ser medidas por TAC, asignar por default un valor de 5 mm x 5 mm • Disminución >50% en longitud del bazo
Enfermedad estable	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución < 50% en la SPD (suma de los diámetros perpendiculares de lesiones) de hasta 6 lesiones dominantes (ganglionares o extraganglionares), sin cumplir criterios para progresión
Progresión de enfermedad	<p>Requiere al menos una de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lesión o ganglio anormal con: <ul style="list-style-type: none"> -Diámetro mayor ganglionar > 1.5 cm -Incremento > 50% del PPD nadir (producto del diámetro mayor LDi y menor SDi) e incremento en los diámetros mayores (LDi) y menores (SDi) respecto a nadir (0.5 cm para lesiones < 2 cm y 1 cm para mayores a 2 cm) • Incremento en longitud del bazo > 50% (en casos de esplenomegalia) o mayor a 2 cm del bazo (en casos sin esplenomegalia) o esplenomegalia nueva o recurrente • Nuevas lesiones (Ganglionar > 1.5 cm en cualquier eje y extra ganglionares > 1.0 cm en cualquier eje, aquellas menores a 1 cm pero que su presencia sea inequívocamente atribuible a linfoma • Médula ósea con infiltración nueva o recurrente

Tabla 5. Esquemas de tratamiento antirretroviral: Clasificación de acuerdo a tercer agente asociado al esqueleto de inhibidores nucleótidos.

Esquema	Ejemplos
Inhibidores Nucleótidos	Abacavir, Emtricitabina, Tenofovir alafenamida o disoproxil fumarato, Lamivudina
Inhibidores de Integrasa	Bictegravir, Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir
Inhibidores No nucleótidos	Efavirenz, Nevirapina, Rilpivirina
Inhibidores de proteasa	Atazanavir, Darunavir, Lopinavir/ritonavir, Saquinavir,
Otros:	Cualquier otro esquema distinto a los anteriores

Tabla 6. Toxicidad Hematológica (NCI CTCAE v5.0)

Elemento	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Neutrófilos	<LIN a 1500/ μ L	1000- 1500/ μ L	500 -1000/ μ L	< 500 / μ L	
Plaquetas	<LIN a 75, 000/ μ L	50 a 75, 000/ μ L	25 a 50, 000/ μ L	<25, 000/ μ L	
Hemoglobina	<LIN a 10 g/dL	8.0 a 10 g/dL	< 8.0 g/dL	Pone en riesgo la vida, intervención urgente	Muerte
Linfocitos (totales)	<LLN a 800/ μ L	500 a 800/ μ L	200 a 500/ μ L	< 200 / μ L	

NCI CTCAE: Criterios de terminología de efectos adversos del Instituto Nacional de Cáncer. LIN: Límite inferior de la normalidad. Cel/ μ L es equivalente a células/mm³ o células x 10⁹/L

Tabla 7. Toxicidad no hematológica (NCI CTCAE v5.0)

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL					
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Mucositis oral	Asintomático o síntomas leves, no requiere intervención	Dolor moderado o úlceras que no interfieren con la vía oral, requiere modificar la dieta	Dolor severo, interfiere con la vía oral	Pone en riesgo la vida, intervención urgente	Muerte
Diarrea	Incremento < 4 evacuaciones/ día o Leve incremento en el gasto de estoma, respecto a basal	Incremento 4 - 6 evacuaciones/día o Moderado incremento en el gasto de estoma, respecto a basal Limita AIVD	Incremento 7 a 8 evacuaciones/día o Severo incremento en el gasto de estoma, respecto a basal Limita ABVD Requiere hospitalización	Pone en riesgo la vida, intervención urgente	Muerte
Estreñimiento	Síntomas intermitentes, Uso ocasional de laxantes, ablandadores de heces, enemas o modificación dietética	Síntomas persistentes Uso regular de laxantes o enemas o Limita AIVD	Estreñimiento que requiere evacuación manual Limita ABVD	Pone en riesgo la vida, intervención urgente	Muerte
Nausea y vómito	Pérdida del apetito	Disminución de la vía oral	Inadecuada ingesta de líquidos o calórica	Pone en riesgo la vida,	Muerte

	Sin alteración en dieta	Sin pérdida de peso, deshidratación o desnutrición significativas Ambulatorio, hidratación intravenosa	Hospitalización, nutrición enteral o parenteral	intervención urgente	
TOXICIDAD HEPÁTICA					
Fosfatasa alcalina (FA)	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
	>LSN a 2.5 LSN, si basal normal Incremento 2 a 2.5 veces, si basal alterado	>2.5 a 5 del LSN	> 5 a 20 del LSN	>20 del LSN	-
Gamma-glutamyltransferasa (GGT)	>LSN a 2.5 LSN, si basal normal Incremento 2 a 2.5 veces, si basal alterado	>2.5 a 5 del LSN	> 5 a 20 del LSN	>20 del LSN	-
	>LSN a 3 LSN, si basal normal 1.5 a 3 veces, si basal alterado	>3 a 5 del LSN	> 5 a 20 del LSN	>20 del LSN	-
Alanina aminotransferasa (ALT)	>LSN a 3 LSN, si basal normal 1.5 a 3 veces, si basal alterado	>3 a 5 del LSN	> 5 a 20 del LSN	>20 del LSN	-
	>LSN a 3 LSN, si basal normal 1.5 a 3 veces, si basal alterado	>3 a 5 del LSN	> 5 a 20 del LSN	>20 del LSN	-
Aspartato aminotransferasa (AST)	>LSN a 3 LSN, si basal normal 1.5 a 3 veces, si basal alterado	>3 a 5 del LSN	> 5 a 20 del LSN	>20 del LSN	-
	>LSN a 1.5, si basal normal >1 a 1.5 veces, si basal alterado	>1.5 a 3 del LSN	>3 a 10 del LSN	>10 del LSN	-
Bilirrubina	>LSN a 1.5, si basal normal >1 a 1.5 veces, si basal alterado	>1.5 a 3 del LSN	>3 a 10 del LSN	>10 del LSN	-
	>LSN a 1.5, si basal normal >1 a 1.5 veces, si basal alterado	Incremento 3 veces del basal	>3-10 veces del basal	>10 veces del basal	-
TOXICIDAD NEURÓLOGICA					
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Parestesia ∂	Síntomas leves	Síntomas moderados Limita AIVD	Síntomas severos Limita ABVD		
Neuropatía periférica motora \diamond	Asintomático; Diagnóstico clínico	Síntomas moderados Limita AIVD	Síntomas severos Limita ABVD	Pone en riesgo la vida, intervención urgente	Muerte
Neuropatía periférica sensitiva ∞	Asintomático; Diagnóstico clínico	Síntomas moderados Limita AIVD	Síntomas severos Limita ABVD	Pone en riesgo la vida, intervención urgente	Muerte
<i>\diamond Inflamación o degeneración de nervios motores periféricos. ∞ Inflamación o degeneración de nervios sensitivos periféricos. ∂ Alteraciones funcionales de las neuronas sensitivas que resultan en percepciones cutáneas anormales (hormigueo, entumecimiento, presión, frío o calor) en ausencia de estímulo.</i>					
TOXICIDAD RENAL					
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Lesión renal aguda			Requiere hospitalización	Pone en riesgo la vida Requiere diálisis	Muerte
Incremento en creatinina	>LSN a 1.5 veces el LSN	>1.5 a 3.0 veces el basal o LSN	>3.0 veces el basal o > 3-0 a 6.0 LSN	> 6.0 del LSN	

LIF: Límite inferior de la normalidad LSN: Límite superior de la normalidad. AIVD: Actividades instrumentadas de la vida diaria. ABVD: Actividades básicas de la vida diaria

Tabla 8. Toxicidad Hematológica y no Hematológica

	N= 46	
Hematológica G3- G4	42	91
Neutropenia grave y fiebre	20	48
1-2 Eventos	14	70
3-4 Eventos	6	30
Anemia Grado 3-4	24	57
Trombocitopenia Grado 3-4	18	43
No Hematológica		
Gastrointestinal	32	70
Mucositis G3-G4	2	6
Nausea /Vómito G3-G4	3	9
Diarrea G3-G4	12	38
Hepática	27	59
Incremento en Bilirrubinas G3-G4	2	7
Incremento en ALT/AST G3-G4	4	15
Incremento en FA/GGT G3-G4	2	7
Neurológica	16	35
Renal	7	15
Infecciones Oportunistas	35	76
Candidiasis orofaríngea	24	69
Infecciones por bacterias entéricas	5	14
Infecciones No Oportunistas	29	63
Neumonía	15	52
Infecciones de tejidos blandos	14	48
Infecciones intrabdominales	12	41
Infecciones de vías urinarias	11	38
Bacteriemia	9	31
Ajuste de tratamiento por toxicidad	30	65
1-2 ciclos	20	67
3-4 ciclos	2	7
> 4 ciclos	8	27
Retraso en tratamiento	28	61
1-2 ciclos	23	82
3-4 ciclos	2	7
> 4 ciclos	3	11