



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN**  
**SALVADOR ZUBIRÁN**

**DESENLACES DEL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES**  
**CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES E INFECCIÓN CON**  
**VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL  
GRADO DE ESPECIALISTA

EN  
MEDICINA INTERNA

PRESENTA  
**JUAN JOSÉ DEL MORAL DÍEZ**

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR  
DRA. GLADYS PATRICIA AGREDA VÁSQUEZ  
DRA. AURORA MARINA LOAEZA DEL CASTILLO



**INSTITUTO NACIONAL DE**  
**CIENCIAS MÉDICAS**  
**Y NUTRICIÓN**  
**SALVADOR ZUBIRÁN**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2023



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.

## **TÍTULO**

Desenlaces del tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma difuso de células B grandes e infección con virus de la inmunodeficiencia humana

## **AUTORES**

Juan José del Moral Díez, médico residente de cuarto año de la especialidad de Medicina Interna del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Gladys Patricia Agreda Vásquez, médico adscrito al Departamento de Hematología y Oncología, responsable de la Clínica de Linfomas del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Aurora Marina Loeza del Castillo, médico adscrito a la Dirección de Medicina del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Junice Teresita Sosa Romero, maestra en Ciencias de la Salud.

## ÍNDICE

<b>TABLA DE ABREVIATURAS</b> .....	4
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	6
<b>ANTECEDENTES</b> .....	16
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	17
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	17
<b>HIPÓTESIS</b> .....	18
<b>OBJETIVOS</b> .....	18
<b>METODOLOGÍA</b> .....	19
<b>RESULTADOS</b> .....	22
<b>DISCUSIÓN</b> .....	26
<b>CONCLUSIONES</b> .....	29
<b>TABLAS</b> .....	30
Tabla 1.....	30
Tabla 2.....	34
Tabla 3.....	35
Tabla 4.....	39
Tabla 5.....	41
Tabla 6.....	43
<b>FIGURAS</b> .....	45
Figura 1.....	45
Figura 2.....	46
Figura 3.....	47
Figura 4.....	48
Figura 5.....	49
Figura 6.....	50
Figura 7.....	52
Figura 8.....	54
Figura 9.....	56
Figura 10.....	58
<b>ANEXOS</b> .....	60
Anexo 1.....	60
Anexo 2.....	62

Anexo 3.....	63
Anexo 4.....	64
Anexo 5.....	65
Anexo 6.....	66
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>67</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>75</b>

## TABLA DE ABREVIATURAS

ABC	Célula B activada
ARN	Ácido ribonucleico
BP	Buen pronóstico
CGB	Centrogerminal
CHOP	Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona
DA MTX	Dosis altas de metotrexato
DHL	Deshidrogenasa láctica
EC	Estadio clínico
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ELISA	Enzimoimmunoanálisis de adsorción
EPOCH	Etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina
FISH	Hibridación fluorescente <i>in situ</i>
GDP	Gemcitabina, dexametasona, cisplatino
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confianza
ICE	Ifosfamida, carboplatino, etopósido
INCMNSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
IPI	Índice pronóstico internacional
LDCBG	Linfoma difuso de células B grandes
LNH	Linfoma no Hodgkin
MBP	Muy buen pronóstico
P / EE	Progresión / enfermedad estable
PP	Pobre pronóstico
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PET	Tomografía por emisión de positrones
R	Rituximab
R-CHOP	Rituximab con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina,

	prednisona
R-EPOCH	Rituximab con etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina
R-IPi	Índice pronóstico internacional revisado
RC	Respuesta completa
RP	Respuesta parcial
SG	Supervivencia global
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SLP	Supervivencia libre de progresión
SNC	Sistema nervioso central
TARV	Terapia antirretroviral
TC	Tomografía computarizada
VEB	Virus de Epstein-Barr
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

## MARCO TEÓRICO

El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) es un subtipo de linfoma agresivo y es el más común de los linfomas no Hodgkin (LNH) (Anexo 1); es ampliamente heterogéneo en su comportamiento, características histopatológicas y biomoleculares (Sehn & Salles, 2021).

Representa el 25% de todos los casos de LNH (Morton et al., 2006). La incidencia es de 7 casos por 100,000 personas por año en los Estados Unidos y de 3 casos por 100,000 personas por año en Europa. La incidencia varía de acuerdo con la etnia, siendo más frecuente en la población caucásica, seguido de la afroamericana, asiática y latinoamericana (Smith et al., 2011). Tan solo en América Latina representa hasta el 40% de los casos de la totalidad de los LNH (Laurini et al., 2012). Globalmente es más prevalente en hombres, representando el 55% de los casos (Morton et al., 2006); la incidencia incrementa con la edad, siendo la mediana de presentación los 64 años (Shenoy et al., 2011). Tiene importante carga genética, aunque los mecanismos de herencia no han sido bien caracterizados y se cree que forma parte de las herencias de tipo multifactorial (Goldin et al., 2009). Parte de la etiología involucra la interacción entre las características genéticas, clínicas, mecanismos de desregulación inmune, exposiciones virales, ambientales y ocupacionales (Cerhan et al., 2014), que continúan siendo objeto de estudio.

La expresión genética de la enfermedad ha permitido identificar dos subtipos principales de acuerdo con su origen celular: el tipo centrogerminal (CGB) y el tipo B-activado (ABC); 10-15% del total de los casos permanece inclasificable (Rosenwald et al., 2002). Se sabe que los subtipos se originan de diferentes etapas en la diferenciación del linfocito, de acuerdo con diferentes mecanismos oncogénicos. De los subtipos anteriores, el ABC tiene un peor desenlace en comparación con el CGB (Scott et al., 2015). En la práctica clínica, se utilizan algoritmos basados en inmunohistoquímica para dicotomizar el origen celular y se denominan CGB y no-CGB (ABC) (Meyer et al., 2011). Además de la



heterogeneidad molecular del LDCBG, existen rearrreglos recurrentes de significancia clínica que pueden ser detectados por hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH); rearrreglos en el gen MYC se observan en 12% de los casos, mientras que rearrreglos concomitantes entre el gen MYC y los genes BCL2, BCL6 o ambos, ocurren entre el 4-8% de los casos, la mayoría perteneciente al subtipo CGB (Rosenwald et al., 2019; Scott et al., 2018). Este subtipo de linfomas, con doble o triple expresión, confieren un desenlace de pobre pronóstico incluso con la quimioinmunoterapia de primera elección (Rosenwald et al., 2019; Swerdlow et al., 2012).

El LDCBG se manifiesta clásicamente como una masa de rápido crecimiento, más frecuentemente como una adenopatía en el cuello o abdomen, aunque también puede desarrollarse en cualquier otra parte del cuerpo. El 40% de los casos tienen enfermedad en tejidos extraganglionares, siendo el más frecuente el tracto gastrointestinal, seguido de la piel. También puede involucrar testículo, hueso, tiroides, glándulas salivales, amígdalas, hígado, mama, glándulas suprarrenales, cavidad nasal, tejidos oculares, senos paranasales, cérvix, vagina y sistema nervioso central (Nair et al., 2022). Los clásicos síntomas B (fiebre  $>38^{\circ}\text{C}$ , pérdida de peso de  $>10\%$  en 6 meses, diaforesis nocturna profusa) se observan únicamente en alrededor de 30% de los casos y el marcador bioquímico deshidrogenasa láctica (DHL) se encuentra elevado en la mitad de los casos. El 60% de los pacientes se presentarán con una etapa clínica avanzada (III/IV) de acuerdo con la clasificación de Ann Arbor (Anexo 2), mientras que el resto lo hará con una enfermedad más localizada. (Armitage & Weisenburger, 1998; The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project, 1997). La médula ósea se encuentra involucrada hasta en el 30% de los casos (Sehn et al., 2011).

El diagnóstico de la enfermedad se realiza con la biopsia excisional del ganglio afectado, aunque puede realizarse en algún otro tejido o líquido si la accesibilidad quirúrgica se encuentra comprometida. La identificación del tumor se basa en la morfología y en el inmunofenotipo, con marcadores que identifiquen a los linfocitos

B (CD19, CD20, CD22, CD79a). La neoplasia se conforma de células B grandes, transformadas, con nucléolos prominentes y citoplasma basófilo, con un patrón de infiltración difuso y un crecimiento acelerado (Laurent et al., 2017; Zeppa et al., 2004).

Previo al inicio de tratamiento, es necesario hacer una valoración integral que determine la etapa clínica de la enfermedad, e identifique los factores de impacto pronóstico, estado funcional (Anexo 3) y comorbilidades del paciente, así como el riesgo de infiltración al sistema nervioso central. Dentro de los estudios de imagen de estadificación, se realiza una tomografía por emisión de positrones (PET) o una tomografía computarizada (CT) para valorar el cuello, tórax, abdomen y pelvis.

Existen escalas de riesgo que permiten establecer probabilidades de respuesta al tratamiento y supervivencia dependiendo de las variables que se encuentren presentes al momento del diagnóstico. El Índice Pronóstico Internacional (IPI), vigente desde 1993, fue desarrollado para calcular el pronóstico de los pacientes que recibirán esquemas de quimioterapia que contengan doxorubicina (Anexo 4). De acuerdo con el riesgo, se identifican cuatro grupos pronósticos, con supervivencias globales a cinco años de 73% en el grupo de riesgo bajo, 51% en el de riesgo intermedio bajo, 43% en el de riesgo intermedio alto y 26% en el de riesgo alto (“A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin’s Lymphoma”, 1993). Al agregarse la inmunoterapia anti-CD20 como el fármaco rituximab al tratamiento, el IPI sufrió una revisión (R-IPI), para permitir clasificar el pronóstico de los pacientes con este tratamiento moderno en tres categorías (Anexo 5): la supervivencia global de acuerdo con el grupo de riesgo a cuatro años es de 94% en el grupo de muy buen pronóstico, 79% en el de buen pronóstico y 55% en el de pobre pronóstico (Sehn et al., 2007).

El esquema estándar actual de tratamiento consiste en la administración de inmunoterapia (rituximab) combinado con quimioterapia convencional (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) (R-CHOP) administrados

en seis ciclos, con tasas de curación reportadas de aproximadamente 60% y un porcentaje aceptable de efectos adversos tratables (Coiffier et al., 2002; Pfreundschuh et al., 2011). Cuatro a ocho semanas posterior al término de la quimioterapia, se debe realizar una valoración clínica y por imagen con PET-CT para determinar la respuesta al tratamiento empleando la clasificación de Lugano por escala de Deauville (Anexo 6), que determina si existe o no respuesta y la magnitud de ésta al tratamiento de primera línea (Barrington et al., 2010).

El LDCBG es una enfermedad potencialmente curable. En un estudio a 10 años de seguimiento, con el empleo del esquema de tratamiento R-CHOP se reportó una supervivencia global (SG) de 43.5% y una supervivencia libre de progresión (SLP) de 36.5% (Coiffier et al., 2010). Estas cifras están determinadas por factores pronósticos como el R-IPI, así como con la edad, condiciones socioeconómicas, comorbilidades y funcionalidad determinada en valoraciones clínicas (Kallam et al., 2016; Smith et al., 2015).

Se ha descrito que el LDCBG es más prevalente en pacientes que tienen una alteración en el funcionamiento del sistema inmunológico, escenario que puede ocurrir en la historia natural de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Éste es un retrovirus envuelto que contiene 2 copias de genoma de ARN de cadena sencilla. Es causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (Brew & Garber, 2018). En la infección crónica por VIH, es posible desarrollar algunas enfermedades oportunistas o tumores específicos, siendo algunos de estos defintorios del SIDA (Javadi et al., 2018).

En el año 2016, la población que vive con VIH se estimó de 36.7 millones. Los factores de riesgo identificados para adquirir la infección son el uso de drogas antes de una relación sexual (marihuana, nitritos de alquilo, cocaína o éxtasis), relaciones sexuales sin empleo correcto de métodos anticonceptivos de barrera como protección, especialmente en hombres que tienen sexo con hombres; así

como uso de drogas intravenosas, transmisión vertical y transfusión de hemocomponentes o hemoderivados (Javadi et al., 2018).

La infección crónica por VIH ocurre después de que el virus se une a las moléculas celulares CD4 y CCR5 (un co-receptor de quimiocina), permitiendo la fusión del virus hacia el linfocito T. Después de un complejo proceso de integración al genoma del anfitrión, se forma el virión del VIH que es capaz de producir y ensamblar sus proteínas después de la producción y transcripción de ARN mensajero. Cada célula infectada puede liberar millones de partículas de VIH que infectan subsecuentemente a otras células (Steffens & Hope, 2004).

La infección crónica por VIH se puede clasificar actualmente como: con SIDA o sin SIDA. La infección crónica sin SIDA se caracteriza por presentar alguna de las siguientes condiciones médicas: candidiasis orofaríngea, candidiasis vulvo-vaginal, leucoplaquia oral vellosa, herpes zóster diseminado, neuropatía periférica, angiomatosis bacilar, displasia cervical, carcinoma cervical *in situ*, síntomas constitucionales (fiebre  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$  o diarrea por  $>1$  mes de duración) o trombocitopenia inmune (Farizo et al., 1992).

La infección crónica con SIDA se caracteriza por presentar una cuenta de linfocitos T CD4  $<200$  cél/ $\mu\text{mol}$  o la presencia de alguno de los siguientes diagnósticos que definen al SIDA, sin importar la cuenta de linfocitos T CD4: infecciones bacterianas múltiples o recurrentes, neumonía recurrente, candidemia, cáncer cervical invasor, coccidioidomicosis, criptococosis extrapulmonar, criptosporidiosis intestinal crónica, enfermedad por citomegalovirus (que no afecte hígado, bazo, o ganglios linfáticos), retinitis por citomegalovirus, encefalopatía relacionada con VIH, herpes simple con úlceras crónicas, histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, isosporiasis crónica intestinal, sarcoma de Kaposi, linfoma de Burkitt, linfoma inmunoblástico (o cualquier linfoma de tipo B de comportamiento agresivo, como el LDCBG, de acuerdo con la nueva nomenclatura para las neoplasias hematopoyéticas y linfoides del Anexo 1) o

linfoma primario de sistema nervioso central, enfermedad diseminada o extrapulmonar por complejo *Mycobacterium avium*, infección por *Mycobacterium tuberculosis* en cualquier sitio, infección por *Pneumocystis jirovecii* o leucoencefalopatía multifocal progresiva. Adicionalmente, la infección avanzada por VIH se define como una cuenta de linfocitos T CD4 <50 cél/ $\mu$ mol. (Hanson, 1995).

La infección se puede diagnosticar con un ensayo específico en sangre para detectar anticuerpos y el antígeno p24, propios del VIH (ensayo ELISA de 4<sup>a</sup> generación). También se puede utilizar una reacción en cadena de polimerasa (PCR) que además informa sobre la carga viral presente al momento del análisis (Rayne et al., 2016).

El tratamiento consiste en el uso de medicamentos antirretrovirales en combinación (TARV), con diferentes mecanismos de acción: inhibidores de la transcriptasa reversa análogos y no análogos de nucleósido, inhibidores de proteasa, inhibidores de CCR5 e inhibidores de la integrasa. Todos los pacientes con infección por VIH, independientemente del número de linfocitos T CD4, deben comenzar tratamiento con TARV de por vida (Gandhi et al., 2023).

La TARV disminuye la morbimortalidad de los pacientes y disminuye el riesgo de transmisión a otros individuos, mientras la carga viral se mantenga indetectable. El pronóstico de un paciente con VIH que tiene >500 cél/ $\mu$ mol linfocitos T CD4 es igual al de un individuo sano. Un paciente con SIDA sin tratamiento tiene una expectativa de vida de 1-2 años a partir del diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, con la TARV en la actualidad, es posible cambiar el diagnóstico de SIDA a paciente que vive con VIH sin SIDA, normalizando la expectativa de vida (Teeraananchai et al., 2017).

Desde que se tiene conocimiento de la existencia del VIH, se ha documentado que su expresión se asocia con una alteración en el funcionamiento de la inmunidad

celular, que predispone al desarrollo de ciertos tipos de cáncer (Levine, 1993). Adicionalmente, conforme se ha empleado el tratamiento antirretroviral, la expectativa de vida de los pacientes que viven con VIH se ha prolongado. Con ello, han aparecido más enfermedades malignas que contribuyen a la morbilidad y mortalidad de esta población.

En la era de la terapia antirretroviral, más del 40% de la población que vive con VIH es diagnosticada con cáncer y más del 28% de las muertes por el VIH se atribuyen a neoplasias malignas (Burgi et al., 2005; Gérard et al., 2003). En todo el mundo, de los pacientes que viven con VIH que son diagnosticados con linfomas, entre el 70-90% corresponden a LDCBG (Knowles, 2003). En América Latina, las neoplasias definatorias de SIDA son responsables del 70% de todos los tipos de cáncer en pacientes que viven con VIH, y el LNH representa el 30% de todos los casos (Fink et al., 2018).

La fisiopatología del LDCBG permanece sin dilucidarse por completo. La desregulación inmune asociada con la infección viral es un desencadenante para que la función de las células dendríticas y de las interleucinas producidas por estas células afectadas desorganicen la arquitectura normal de un ganglio linfático (Biancotto et al., 2007). Algo que recalcar es que el VIH no infecta directamente a la célula que desarrolla el linfoma (Ballerini et al., 1993). Por el contrario, parece que es el virus Epstein-Barr (VEB) es el que juega un papel importante en la biología molecular de los linfomas asociados con VIH. El riesgo de desarrollar linfoma en pacientes que viven con VIH correlaciona con la disminución en la cuenta de linfocitos citotóxicos dirigidos contra el VEB (Hamilton-Dutoit et al., 1993), aunque la carga viral del VEB en células periféricas mononucleares no correlaciona con el riesgo de aparición de la neoplasia (Van Baarle et al., 2002). Las coinfecciones con virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC) también desencadenan mecanismos oncogénicos y son frecuentes en las infecciones con VIH. Una cohorte europea encontró una asociación entre el riesgo

del desarrollo de LNH e infección por VHB y VHC en pacientes que viven con VIH que se encontraban bajo tratamiento antirretroviral (Wang et al., 2017).

Los LDCBG son más frecuentes en pacientes que viven con VIH avanzado, donde los linfocitos T CD4 se encuentran en promedio por debajo de las 100 células/ $\mu$ mol (Engels et al., 2010). El antecedente de un nadir de linfocitos T CD4 al momento de la infección por VIH también es un factor de riesgo para la aparición del LDCBG (Patel et al., 2008). Una carga viral elevada representa un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de un LNH, incrementando significativamente el riesgo con una cuenta de  $>100,000$  copias/ml (Guiguet et al., 2009); sin embargo, hasta en un 25% de los pacientes aparece la enfermedad incluso cuando la carga viral permanece indetectable. En comparación con el inicio de la pandemia por VIH, la incidencia global de los LDCBG ha disminuido debido al empleo de estrategias modernas de tratamiento antirretroviral (Gérard et al., 2002), aunque los pacientes que viven con VIH permanecen con mayor riesgo que la población general para la aparición de esta neoplasia hematológica (Achenbach et al., 2014).

En comparación con la presentación clínica en pacientes que no tienen infección por VIH, los linfomas asociados con VIH tienden a presentarse con enfermedades en etapas clínicas más avanzadas, con mayor frecuencia de síntomas constitucionales (síntomas B) e involucramiento extraganglionar, así como con la aparición de enfermedad en sitios poco usuales y mayor número de urgencias oncológicas (Noy, 2020).

Parte fundamental del tratamiento involucra un adecuado apego a la terapia antirretroviral junto con el empleo de quimioinmunoterapia efectiva contra el linfoma (Mounier et al., 2007), debido a que el uso combinado de estas estrategias farmacológicas incrementa la SG (Weiss et al., 2006). Existen características clínicas de la infección por VIH que hacen más complejo el manejo de un linfoma; de forma anecdótica, las dosis de quimioterapia eran restringidas en pacientes con infección avanzada por VIH por la disfunción inmune que acompañaba a la

enfermedad (Straus, 1997). Actualmente se sabe que el empleo concomitante de los antirretrovirales junto con la quimioterapia disminuye los efectos adversos medulares que involucran a la hematopoyesis (Kasamon & Swinnen, 2004). Adicionalmente, la quimioterapia por sus mecanismos de acción reduce sustancialmente la cuenta celular de linfocitos T CD4, predisponiendo a los pacientes a una mayor cantidad de infecciones oportunistas (Sparano et al., 1997). De esta forma, actualmente se recomienda el empleo de profilaxis antimicrobiana durante la inducción a la remisión para reducir la incidencia de infecciones potencialmente letales. A pesar de estas consideraciones, la evidencia actual revela que el estándar de tratamiento es continuar con los medicamentos antirretrovirales y emplear un esquema de quimioterapia equivalente a los pacientes con LDCBG sin infección por VIH.

Uno de los esquemas de quimioterapia preferidos para el LDCBG es el que emplea medicamentos como etopósido, vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida y prednisona, con ajuste de dosis. Con este esquema (EPOCH), se logran tasas de respuesta completa de hasta 74% y SG de 60% a 53 meses de seguimiento (Little et al., 2003). Agregar rituximab a este esquema (R-EPOCH) depende del control de la infección por VIH, debido a que los efectos adversos pueden ser potencialmente letales si el paciente tiene  $<50$  células/ $\mu\text{mol}$  de linfocitos T CD4 al momento de iniciar tratamiento. En caso de emplearse en aquellos pacientes bien seleccionados, los desenlaces son superiores en comparación con el uso de quimioterapia sin rituximab (Barta et al., 2013).

Desde el advenimiento de la terapia antirretroviral, los desenlaces de los pacientes con VIH son similares a los pacientes que viven sin VIH (Spagnuolo et al., 2012). Con el esquema R-EPOCH, se reportan tasas de respuesta completa de 71% en el LDCBG. Además, a dos años la SG fue de 70% y la SLP de 67% (Sparano et al., 2010). Por lo tanto, se extrapola que los desenlaces con tratamiento son similares tanto en pacientes con y sin infección por VIH (Navarro et al., 2005)



Las causas atribuibles a mayor mortalidad al momento del diagnóstico en los pacientes con LDCBG y VIH fueron: edad mayor, linfoma durante el tratamiento con antirretrovirales, cuenta celular disminuida de linfocitos T CD4, carga viral de VIH elevada, subtipo histológico agresivo de linfoma (LDCBG) (Gopal et al., 2013). El riesgo de recaída de la enfermedad se asocia con un linfoma de histología no clasificable, etapa clínica III o IV y no utilizar concomitantemente terapia antirretroviral durante la administración de quimioterapia (Besson et al., 2017). Globalmente, el 50% de las causas de defunción en aquellos que no logren remisión completa será directamente por progresión de la enfermedad y el resto por infecciones oportunistas u otras complicaciones asociadas al SIDA (Mounier et al., 2006).

## **ANTECEDENTES**

Debido al incremento en la prevalencia y supervivencia en las últimas décadas de los pacientes que viven con VIH, la incidencia de neoplasias hematológicas asociadas con esta infección crónica ha incrementado simultáneamente. El LDCBG es la neoplasia hematológica más común en los pacientes que viven con VIH y padecer esta infección incrementa el riesgo de desarrollar linfoma en 15 veces en comparación con la población sin VIH, con presentaciones en estadios clínicos más avanzados y de comportamiento biológico más agresivo.

Los avances en el tratamiento con quimioinmunoterapia han permitido tasas de respuesta que a nivel mundial son alentadoras. Si bien la quimioinmunoterapia (R-CHOP/R-EPOCH) es el tratamiento de primera línea ante la coexistencia de LDCBG e infección con VIH, los pacientes sometidos a tratamiento no están exentos de presentar complicaciones.

En México, se dispone de información clínica, histopatológica y pronóstica en pacientes con LDCBG que viven con VIH limitada. En la revisión de la literatura indexada se encontró un estudio mexicano de carácter retrospectivo, elaborado en un centro de referencia de la Ciudad de México, que reporta las características clínicas subtipos de linfoma, incluido el LDCBG (Cardenas-Ortega et al., 2020).

Es de nuestro interés describir las características demográficas basales, clínicas, histopatológicas, los factores pronósticos y desenlaces de la población institucional con la coexistencia de ambas enfermedades y compararlas con los pacientes que tengan esta neoplasia sin infección por VIH.

Lo anterior permitirá identificar áreas de oportunidad para la mejora de la atención integral y optimización en el empleo de recursos de salud pública destinados a la población que vive con VIH.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se desconocen las características demográficas basales, clínicas, histopatológicas, los factores pronósticos y desenlaces de la población institucional de pacientes con LDCBG con y sin infección por VIH que reciben tratamiento de primera línea en el INCMNSZ.

No existe un análisis de supervivencia y causas directas de mortalidad de los pacientes con LDCBG con y sin infección con VIH recibiendo primera línea de tratamiento en el INCMNSZ.

## **JUSTIFICACIÓN**

El propósito de identificar las características demográficas basales, clínicas, histopatológicas, los factores pronósticos y desenlaces de los pacientes con LDCBG con y sin infección por VIH que reciben primera línea de tratamiento, así como determinar su supervivencia libre de progresión, supervivencia global y causa directa de mortalidad, ayudará para mejorar los estándares de tratamiento y seguimiento institucional al identificar las causas que impactan directamente en su pronóstico. Adicionalmente, se podría contribuir a la literatura indexada con datos epidemiológicos en México que analicen y contrasten a las poblaciones con LDCBG con y sin VIH.

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes con LDCBG e infección por VIH tienen los mismos desenlaces en cuanto a supervivencia global, supervivencia libre de progresión y posibilidad de respuesta al tratamiento de primera línea en comparación con los pacientes con LDCBG sin infección por VIH.

## **OBJETIVOS**

### Objetivo principal

Analizar los desenlaces (supervivencia global y supervivencia libre de progresión) de pacientes con LDCBG e infección por VIH posterior al tratamiento de primera línea.

### Objetivos específicos

Determinar la proporción de pacientes con infección por VIH y LDCBG.

Describir el comportamiento clínico de los pacientes con LDCBG e infección por VIH.

Determinar el riesgo por infección de VIH en la respuesta al tratamiento de pacientes con LDCBG.

Determinar el riesgo de la supervivencia global y libre de progresión de pacientes con LDCBG e infección por VIH.

## METODOLOGÍA

### Diseño del estudio

Estudio de cohorte retrospectiva.

### Pacientes

#### Reclutamiento

Pacientes de la Clínica de Linfomas del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

#### Tiempo

Durante el período de enero de 2015 a diciembre de 2021.

### Criterios

#### Criterios de inclusión

Pacientes de 18 años o mayores, ambos sexos.

Pacientes con diagnóstico de novo de LDCBG de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (2018).

Pacientes con tratamiento de primera línea administrado en el instituto.

#### Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes subtipo específico.

### Definición de variables

Variables clínicas: edad (<60 años, ≥60 años), sexo (masculino, femenino), estado funcional de acuerdo a la escala del ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group* [ $\leq 2$ ,  $> 2$ ]), estadio clínico (EC) de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor (EC temprano I-II, EC tardío III-IV), enfermedad extraganglionar (sitio anatómico afectado, [ $\geq 2$ ,  $< 2$ ]), enfermedad voluminosa ( $\geq 10$  cm).

Variables de laboratorio: citometría hemática completa, deshidrogenasa láctica (DHL en mg/dL [ $\leq$ LSN 271,  $>$ 271]).

Variables pronósticas: factores pronósticos de acuerdo al índice pronóstico internacional revisado (R-IPI [factores de riesgo 0=MBP, 1-2=BP,  $\geq$ 3 PP]).

Variables del estado de la infección por VIH: tiempo del diagnóstico de la infección por VIH al diagnóstico del LDCBG, cuenta total de linfocitos T CD4, carga viral, tipo de terapia antirretroviral.

Variables de tratamiento: esquema ajustado (R-CHOP parecido, R-EPOCH, otros esquemas, sin tratamiento), con o sin rituximab.

Variables de respuesta de acuerdo a los criterios de Lugano (2014) (respuesta completa, no respuesta completa).

Variables de supervivencia: SG tiempo comprendido del diagnóstico de LDCBG al último seguimiento, SLP tiempo comprendido del diagnóstico al evento (ausencia de respuesta completa, recaída, muerte).

#### Análisis estadístico

Los datos obtenidos serán capturados en una hoja de Microsoft Excel versión 365 y se analizarán en los programas estadísticos SPSS versión 26 y JAMOVI versión 2.2.5.

Los datos descriptivos se reportarán como media y desviación estándar o mediana y percentiles (25-75), analizados por la prueba de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilks de acuerdo a número de pacientes reclutados para evaluar la normalidad de las variables cuantitativas continuas. Las variables categóricas se reportarán en frecuencia y porcentajes.

Se comparará la cohorte en dos grupos de acuerdo al estado de la infección por VIH mediante t-Student para muestras independientes o U de Mann-Whitney de acuerdo a sus supuestos. Para las variables categóricas se realizará chi-cuadrada de Pearson o prueba exacta de Fisher.

Se estimará la probabilidad del evento respuesta completa al tratamiento así como de supervivencia individual a lo largo del tiempo de seguimiento por el análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier y se compararán las curvas por la prueba de long-rank o Wilcoxon generalizada.

Para valorar los desenlaces independientemente de variables confusoras se crearan modelos de regresión de Cox para obtener las razones de riesgo (HR).

Se considerarán valores estadísticamente significativos con una  $p \leq 0.05$ .

## RESULTADOS

De un total de 203 pacientes con LDCBG que se incluyeron en la cohorte para analizar, 185 (91.1%) no tenían infección por VIH y 18 (8.9%) tenían infección por VIH. Dentro de las características basales de la cohorte, resultaron con diferencia estadísticamente significativa el hecho de que la mayoría de los pacientes con LDCBG e infección por VIH eran hombres ( $n = 17$  versus 87) de menor edad (mediana de 39 años versus 65 años) ( $p = <0.001$ ) (Figura 1). Se observó una tendencia a que la población con LDCBG y VIH presentó mayor afectación extraganglionar ( $p = 0.155$ ) y una etapa clínica más avanzada ( $p = 0.186$ ). Otras características basales como el estado funcional, DHL, sitios extraganglionares afectados, estadio clínico, factores de riesgo, R-IPI, infiltración a sistema nervioso central o enfermedad voluminosa no demostraron diferencia estadísticamente significativa (Tabla 1).

Con respecto al tratamiento, se identificó que una mayor proporción de pacientes con VIH no recibieron rituximab en comparación con los pacientes sin VIH (55.6% versus 100%) ( $p = <0.001$ ). Asimismo, recibieron un número menor de ciclos de quimioterapia (mediana de 5 versus 6 ciclos) ( $p = 0.010$ ) (Tabla 1).

En cuanto a la evaluación posterior al tratamiento, los pacientes con VIH respondieron presentaron una tasa de respuesta completa menor que los pacientes sin VIH, con significancia estadística (40% versus 73.4%) ( $p = 0.001$ ). Adicionalmente, el 60% de los pacientes con LDCBG e infección con VIH tuvieron progresión o enfermedad estable posterior al tratamiento (falla terapéutica). La mortalidad entre pacientes con VIH y sin VIH alcanzó una diferencia con significancia estadística (50% versus 27%) ( $p = 0.040$ ) (Tabla 1). De las causas de mortalidad, cinco fueron atribuibles a progresión de la enfermedad, dos a complicaciones asociadas con SIDA (infección oportunista y sarcoma de Kaposi), una a una arritmia letal y una por neoplasia sólida (carcinoma urotelial).



Particularmente en el grupo de pacientes con VIH, el 38.9% tuvo el diagnóstico concomitante de esta infección viral junto con el de LDCBG, con una mediana de 9.4 (0.5-36.9) meses, con una media de 31.8 ( $\pm$  63.6) meses. De todos los pacientes con VIH, 55.6% se encontraban con una carga viral indetectable y una media de 98 células/ $\mu$ mol de linfocitos T CD4, mismo 55.6% que se encontraba bajo tratamiento con TARV al momento del diagnóstico del linfoma (Tabla 2).

Al estratificar a los pacientes con LDCBG con infección por VIH entre aquellos con carga viral detectable e indetectable, sólo hubo diferencia estadísticamente significativa para la media de linfocitos T CD4 (54.9 versus 336 células/ $\mu$ mol) ( $p = 0.012$ ) (Tabla 3).

La media de seguimiento de la cohorte fue de 90.9 meses (IC 95% 80.6-101.1), siendo el tiempo de seguimiento menor para los pacientes con infección por VIH (45.3 [26.9-63.6] vs 93.3 [IC 95% 82.7-104]). La mediana de seguimiento para los pacientes con VIH fue de 15.1 meses. La SG de los pacientes con LDCBG con y sin infección por VIH tuvo diferencia estadísticamente significativa a un año (54.5% versus 80%), a tres años (48.5% versus 72.4%) y a cinco años (48.5% versus 64.3%) ( $p = 0.046$ ) (Figura 2).

La media de seguimiento de la cohorte fue de 90.9 meses, siendo menor para los pacientes con PB (52.1 [43.5-60.7]) comparada con los de BP y MBP (103.7 [88.2-119.3], 79.8 [65.1-94.6]) respectivamente. La SG de todos los pacientes con LDCBG de acuerdo a la estratificación de riesgo por R-IPI, independientemente del estado de la infección por VIH a un año fue de 92.3% para MBP, 90.4% para BP y 65.7% para PP; a los tres años fue de 84.6% para MBP, 85.5% para BP y 56.1% para PP; a los cinco años fue de 84.6% para MBP, 66.7% para BP y 56.1% para PP, con significancia estadística ( $p = <0.001$ ) (Figura 3).

La SLP de los pacientes con LDCBG entre pacientes con y sin infección por VIH es estadísticamente significativa a un año (41.2% versus 63.6%), a tres años (35.3% versus 59.8%) y a cinco años (35.3% versus 54.8%) ( $p = 0.042$ ) (Figura 4).

La SLP de los pacientes con LDCBG de acuerdo a la estratificación de riesgo por R-IPI, independientemente del estado de la infección por VIH a un año fue de 85.7% para MBP, 75.7% para BP y 46.4% para PP; a los tres años fue de 71.4% para MBP, 70.7% para BP y 60.7% para PP; a los cinco años fue de 71.4% para MBP, 60.7% para BP y 43.5% para PP, con significancia estadística ( $p = <0.001$ ) (Figura 5).

Al analizar la probabilidad de falla al tratamiento entre pacientes con LDCBG e infección por VIH y sin VIH dependiendo del tiempo que tarda la cohorte en completar los ciclos de tratamiento, existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. A los 6 meses, 78.1% de los pacientes sin VIH alcanzaron respuesta completa versus el 51.4% de los pacientes con VIH en el mismo periodo de tiempo ( $p = 0.013$ ) (Figura 6). Al analizar esta misma probabilidad en la cohorte ponderando la estratificación de riesgo por R-IPI, independientemente del estado de VIH, no hay diferencia estadísticamente significativa en el tiempo para alcanzar respuesta completa; a los seis meses fue de 81.3% para el MBP, 77.9% para el BP y 71.7% para el PP ( $p = 0.114$ ) (Figura 7).

Se realizó un análisis de las características de la cohorte que pueden influir en los desenlaces para la respuesta al tratamiento. El análisis bivariado demostró que el tener infección por VIH es un factor de riesgo deletéreo con un HR de 2.5 (IC 95% 1.2-5.1) con significancia estadística ( $p = 0.016$ ). En el análisis multivariado, el Modelo 1 encontró como factor deletéreo al estadio clínico con un HR de 3.1 (IC 95% 1.5-6.7) ( $p = 0.003$ ) y como factor protector al número de ciclos de quimioterapia recibidos con un HR de 0.3 (IC 95% 0.2-0.4) ( $p = <0.001$ ). En el Modelo 2, se encontró como factor deletéreo al R-IPI de PP con un HR de 9.8 (IC

95% 2.0-47.3) ( $p = 0.004$ ). El número de ciclos recibidos preservó en la significancia estadística como factor protector con un HR de 0.3 (IC 95% 0.2-0.4) ( $p = <0.001$ ). En ninguno de los modelos, el estado de la infección por VIH fue un factor pronóstico para respuesta al tratamiento (Tabla 4).

En el análisis bivariado para SG, el estado de VIH fue un factor de riesgo deletéreo con un HR de 2.0 (IC 95% 0.99-4.2) ( $p = 0.05$ ) que disminuye la posibilidad de supervivencia. En el Modelo 1, tener más de un sitio extraganglionar afectado se asoció con significancia estadística a una pobre SG, con un HR de 2.9 (IC 95% 1.5-5.9) ( $p = 0.002$ ). En ambos modelos, el número de ciclos tuvo un resultado protector, manteniendo significancia estadística (HR 0.4 y 0.5, IC 95% 0.3-0.5 y 0.4-0.6, respectivamente) ( $p = <0.001$ ). En ninguno de los modelos, el estado de la infección por VIH fue un factor pronóstico para SG (Tabla 5).

En el análisis bivariado de SLP, el estado de VIH presentó un HR de 1.9 (IC 95% 1.01-3.6) ( $p = 0.046$ ), mientras que de los factores que integran la escala pronóstica R-IPI, el estado clínico avanzado presentó significancia estadística con un HR de 2.3 (IC 95% 1.2-4.4) ( $p = 0.016$ ). En el Modelo 2, que analiza al R-IPI de forma global, éste mantiene una significancia estadística con un HR de 3.3 (IC 95% 1.2-9.3) ( $p = 0.025$ ). El número de ciclos recibidos mantuvo un HR de 0.4 en ambos modelos (IC 95% 0.3-0.5 y 0.4-0.5, respectivamente) ( $p = <0.001$ ) (Tabla 6).

## DISCUSIÓN

Existe una diferencia en las características basales de la población con LDCBG con infección y sin infección con VIH en cuanto a sexo y edad, lo que coincide con el hecho de que a nivel mundial la infección por VIH es más prevalente en hombres jóvenes, predisponiendo a estos pacientes a desarrollar una neoplasia linfoproliferativa, tal como sucedió en la población estudiada.

En la cohorte, si bien no existe una diferencia estadísticamente significativa, se observa una tendencia a que la población con LDCBG e infección por VIH tenga mayor afectación extraganglionar y una etapa clínica más avanzada en comparación con los pacientes sin infección por VIH, coincidiendo con lo reportado en la literatura en cuanto al comportamiento de la enfermedad.

La diferencia en cuanto al menor número de pacientes con infección por VIH que recibió rituximab como parte de su quimioinmunoterapia puede explicarse a que éstos contaban con menos 50 células/ $\mu\text{mol}$  de linfocitos T CD4 en sangre, debido a la existencia de reportes en la literatura donde administrar rituximab en esta población sin tomar en cuenta a los linfocitos T CD4 puede tener consecuencias fatales al propiciar un estado de inmunosupresión grave y prolongado.

En la cohorte, posterior a los seis ciclos de quimioterapia y al analizar el estado de la enfermedad, sólo el 40% de los pacientes con LDCBG e infección por VIH presentaron un criterio de respuesta, lo que equivale a que el 60% presentó falla terapéutica. Esto ilustra la mayor agresividad que la neoplasia tiene en los pacientes con infección por VIH.

Contrario a lo esperado y a lo reportado en la literatura, los pacientes con LDCBG e infección por VIH tuvieron una mayor mortalidad en comparación con los pacientes sin infección por VIH. Al analizar esta variable, se encontró que la mayoría de los pacientes fallecen durante el primer año de tratamiento. La progresión de la enfermedad fue responsable del 50% de las defunciones,

mientras que la mitad restante falleció por infecciones oportunistas o complicaciones del SIDA, problemas médicos intrahospitalarios y neoplasias sólidas en el seguimiento, proporción que se asemeja a las causas de mortalidad reportadas a nivel mundial. Esto puede ser debido a que una gran proporción de los pacientes debutaron con el diagnóstico de ambas enfermedades (VIH/SIDA y LDCBG). Debido a lo anterior, se debe insistir en el tamizaje universal de VIH en la población universal para ofrecer una TARV oportuna y disminuir la probabilidad de desarrollar neoplasias linfoproliferativas agresivas.

Adicionalmente, de acuerdo con este análisis, prolongar el tiempo de administración del tratamiento desde el diagnóstico del linfoma en la población que tiene infección por VIH parece disminuir las probabilidades de respuesta al tratamiento, por lo que en la población con LDCBG e infección por VIH, es necesario ser puntual y constante con las fechas de administración de la quimioinmunoterapia para incrementar la probabilidad de alcanzar la respuesta completa, administrando los seis ciclos de tratamiento en un lapso de seis meses, como se encuentra descrito en la literatura. Si bien prolongar el tiempo de tratamiento en los pacientes sin infección por VIH también repercute en la probabilidad de alcanzar respuesta completa, la enfermedad tiene un comportamiento más agresivo en aquellos pacientes que viven con infección por VIH.

Debido a que no todos los pacientes con LDCBG e infección por VIH se encuentran en condiciones al momento del diagnóstico o durante el seguimiento para continuar recibiendo quimioterapia, fomentar el apego a la TARV, optimizar las condiciones y la infraestructura hospitalaria para disminuir la probabilidad de infecciones y monitorizar continuamente complicaciones asociadas al tratamiento pueden ser estrategias útiles para aproximar la mortalidad y supervivencia de esta población a aquella reportada en la literatura mundial. Asimismo, el emplear un régimen de profilaxis antimicrobiano adecuado en pacientes con infección avanzada por VIH, podría permitir que la totalidad de los pacientes reciban en su

esquema de tratamiento al rituximab, por la mayor agresividad que tiene el linfoma en estos pacientes.

Específicamente en cuanto al pronóstico del LDCBG en los pacientes con infección por VIH, es aparente que la puntuación en la escala pronóstica R-IPI y los elementos que la conforman tienen mayor impacto que el hecho de tener infección por VIH de contribuir a que los pacientes tengan una mayor falla al tratamiento, disminuya su supervivencia global y se acorte su supervivencia libre de progresión. Esta afirmación se evidencia al sobreponerse las curvas de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y probabilidad de no alcanzar respuesta completa, donde el hecho de tener una enfermedad de muy buen o buen pronóstico de acuerdo con el R-IPI influye con mayor importancia en el tiempo de supervivencia que la misma infección por VIH (Figuras 8, 9 y 10).

Este estudio tiene varias limitaciones. Se reconoce que es de carácter retrospectivo y que la población con LDCBG e infección por VIH fue pequeña, a pesar de realizarse en un centro de referencia para el manejo de esta población, por lo que ampliar la cohorte al desarrollar una cooperación multicéntrica podría proveer más información sobre las características demográficas basales, clínicas, histopatológicas, los factores pronósticos y desenlaces de la población con LDCBG e infección por VIH.

## **CONCLUSIONES**

Los pacientes con infección por VIH y LDCBG son en su mayoría hombres de menor edad. En el INCMNSZ existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a supervivencia global y supervivencia libre de progresión, donde al comparar a esta población con aquella con LDCBG que no tiene infección por VIH, presenta una mayor mortalidad y mayores desenlaces desfavorables. Gran proporción de esta neoplasia linfoproliferativa se hace concomitantemente con el de la infección por VIH y las causas de defunción son en su mayoría progresión de la enfermedad e infecciones oportunistas y complicaciones asociadas al SIDA. El pronóstico del linfoma radica con mayor importancia en la estratificación de riesgo por escalas pronósticas (R-IPI) que en la infección por VIH. La estrategia de tratamiento ideal para el LDCBG permanece siendo la quimioinmunoterapia junto con la TARV.

## TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Características basales de la cohorte total y categorizada de acuerdo con el estado de la infección por VIH.				
Variables	Total n = 203	VIH negativo n = 185 (91.1%)	VIH positivo n = 18 (8.9%)	<i>p</i>
Sexo, n (%)				<0.001
Mujer	99 (48.8)	98 (53)	1 (5.6)	
Hombre	104 (51.2)	87 (47)	17 (94.4)	
Mediana de edad en años (P)	62 (52.5-72.5)	65 (56-73)	39 (31.3-48.8)	<0.001
Edad, n (%)				<0.001
<60	83 (40.9)	67 (36.2)	16 (88.9)	
≥60	120 (59.1)	118 (63.8)	2 (11.1)	
Estado funcional (ECOG), n (%)				0.490
0	32 (15.8)	29 (15.7)	3 (16.7)	
1	78 (38.4)	71 (38.4)	7 (38.9)	
2	41 (20.2)	35 (18.9)	6 (33.3)	
3	34 (16.7)	32 (17.3)	2 (11.1)	
4	18 (8.9)	18 (9.7)	0 (0)	
Estado funcional, n (%)				0.903
Favorable (0-1)	110 (54.2)	100 (54.1)	10 (55.6)	
Desfavorable (2-4)	93 (45.8)	85 (45.9)	8 (44.4)	
Mediana de DHL mg/dL (P)	272 (187-451)	272 (187-432)	279 (189-886)	0.404
Elevada, n (%)	104 (51.2)	94 (50.8)	10 (55.6)	0.701
Sitios extraganglionares, n (%)				0.419
0	52 (25.6)	48 (25.9)	4 (22.2)	



1	70 (34.5)	66 (35.7)	4 (22.2)	0.155
2	41 (20.2)	37 (20)	4 (22.2)	
3	21 (10.3)	17 (9.2)	4 (22.2)	
4	12 (5.9)	10 (5.4)	2 (11.1)	
5	6 (3)	6 (3.2)	0 (0)	
10	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	
Sitios extraganglionares, n (%)				
0-1 sitio	122 (60.1)	114 (61.6)	8 (44.4)	
>1 sitio	81 (39.9)	71 (38.4)	10 (55.6)	
Medula ósea afectada (%)	31 (16.9)	29 (17.4)	2 (12.5)	
Estadio clínico, n (%)				0.186
I	17 (8.4)	17 (9.2)	0 (0)	
II	48 (23.6)	44 (23.8)	4 (22.2)	
III	37 (18.2)	36 (19.5)	1 (5.6)	
IV	101 (49.8)	88 (47.6)	13 (72.2)	
Estadio clínico, n (%)				
Temprano (I-II)	65 (32)	61 (33)	4 (22.2)	
Avanzado (III-IV)	138 (68)	124 (67)	14 (77.8)	0.351
Factores de riesgo, n (%)				0.482
0	14 (6.9)	13 (7)	1 (5.6)	
1	34 (16.7)	31 (16.8)	3 (16.7)	
2	44 (21.7)	38 (20.5)	6 (33.3)	
3	49 (24.1)	43 (23.2)	6 (33.3)	
4	44 (21.7)	42 (22.7)	2 (11.1)	
5	18 (8.9)	18 (9.7)	0 (0)	
R-IPi, n (%)				0.541
Muy buen pronóstico (0-1)	14 (6.9)	13 (7)	1 (5.6)	
Buen pronóstico (1-2)	78 (38.4)	69 (37.3)	9 (50)	

Pobre pronóstico (3-5)	111 (54.7)	103 (55.7)	8 (44.4)	
Infiltración a SNC, n (%)	12 (5.9)	10 (5.4)	2 (11.8)	0.267
Enfermedad voluminosa, n (%)	66 (32.7)	64 (34.6)	2 (11.8)	0.055
Tratamiento (n=188), n (%)				
R-CHOP	135 (66.5)	135 (73)	0 (0)	<0.001
R-CHOP parecido	29 (14.3)	29 (15.7)	0 (0)	
R-EPOCH / EPOCH	16 (7.9)	0 (0)	16 (88.9)	
Otros	8 (3.9)	6 (3.2)	2 (11.1)	
Sin tratamiento	15 (7.4)	15 (8.1)	0 (0)	
Rituximab	180 (93.8)	170 (100)	10 (55.6)	<0.001
Ciclos, n (%)				0.008
1	11 (5.9)	9 (5.3)	2 (11.1)	0.010
2	8 (4.3)	8 (4.7)	0 (0)	
3	14 (7.4)	10 (5.9)	4 (22.2)	
4	14 (7.4)	12 (7.1)	2 (11.1)	
5	4 (2.1)	2 (1.2)	2 (11.1)	
6	136 (72.3)	128 (75.3)	8 (44.4)	
8	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0)	
Mediana de ciclos (P)	6 (4.75-6)	6 (6-6)	5 (3-6)	
Respuesta al tratamiento, n (%)				0.001
Respuesta completa	111 (70.3)	105 (73.4)	6 (40)	0.014
Respuesta parcial	15 (9.5)	15 (10.5)	0 (0)	
Progresión / Estable	32 (20.3)	23 (16.1)	9 (60)	
Respuesta al tratamiento, n				

(%)				
Respuesta completa	111 (70.3)	105 (73.4)	6 (40)	
Falla terapéutica	47 (29.7)	38 (26.6)	9 (60)	
Recaída, n (%) (n=112)	11 (9.8)	11 (10.4)	0 (0)	1.000
Mortalidad, n (%)	59 (29.1)	50 (27)	9 (50)	0.040
<p>Datos presentados como mediana y percentiles (25-75) calculado por U de Mann-Whitney.</p> <p>Datos presentados como n (%) calculado por prueba <math>\chi^2</math> o exacta de Fisher.</p> <p>VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; CHOP: Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona; DHL: Deshidrogenasa láctica, ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; EPOCH: Etopósido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorubicina; Otros: GDP (Gemcitabina, Dexametasona, Cisplatino); ICE (Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido); DA MTX (Dosis Altas de Metotrexate); R: Rituximab; R-IPI: Índice Pronóstico Internacional Revisado; SNC: Sistema Nervioso Central.</p>				

<b>Tabla 2. Características basales de los pacientes con infección por VIH.</b>	
Variables	n = 18
Diagnóstico concomitante de VIH con LDCBG, n (%)	
Sí	7 (38.9%)
No	11 (61.1%)
Carga viral (copias/ml) (%)	40 (40-293380)
Indetectable	10 (55.6)
Detectable	8 (44.4)
Linfocitos T CD4 (células/ $\mu$ mol)	98 (46.8-308)
TARV al diagnóstico de LDCBG, n (%)	
Si	10 (55.6)
No	8 (44.4)
VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; LDCBG: Linfoma Difuso de Células B Grandes, TARV: Terapia Antirretroviral	

<b>Tabla 3.</b> Características basales de los pacientes con infección por VIH categorizado por carga viral.			
Variables	Indetectable n = 10	Detectable n = 8	<i>p</i>
Sexo, n (%)			0.444
Mujer	0 (0)	1 (12.5)	
Hombre	10 (100)	7 (87.5)	
Edad (años)	39.9 ± 13	44 ± 12	0.502
Edad, n (%)			1.000
<60	9 (90)	7 (87.5)	
≥60	1 (10)	1 (12.5)	
Estado funcional (ECOG), n (%)			0.260
0	3 (30)	0 (0)	
1	4 (40)	3 (37.5)	
2	3 (30)	3 (37.5)	
3	0 (0)	2 (25)	
4	0 (0)	0 (0)	
Estado funcional, n (%)			0.342
Favorable (0-1)	7 (70)	3 (37.5)	
Desfavorable (2-4)	3 (30)	5 (62.5)	
Mediana de DHL mg/dL (P)	299 (211-1475)	251 (186-358)	0.573
Elevada, n (%)	6 (60)	4 (50)	1.000
Sitios extraganglionares, n (%)			1.000
0	2 (20)	2 (25)	
1	3 (30)	1 (12.5)	
2	2 (20)	2 (25)	
3	2 (20)	2 (25)	

4	1 (10)	1 (12.5)	
Sitios extraganglionares, n (%)			0.664
0-1 sitio	5 (50)	3 (37.5)	
>1 sitio	5 (50)	5 (62.5)	
Médula ósea infiltrada (%)	2 (22.2)	0 (0)	0.475
Estadio clínico, n (%)			0.588
I	0 (0)	0 (0)	
II	3 (30)	1 (12.5)	
III	1 (10)	0 (0)	
IV	6 (60)	7 (87.5)	
Estadio clínico, n (%)			0.588
Temprano (I-II)	3 (30)	1 (12.5)	
Avanzado (III-IV)	7 (70)	7 (87.5)	
Factores de riesgo, n (%)			1.000
0	1 (10)	0 (0)	
1	2 (20)	1 (12.5)	
2	3 (30)	3 (37.5)	
3	3 (30)	3 (37.5)	
4	1 (10)	1 (12.5)	
5	0 (0)	0 (0)	
R-IPI, n (%)			1.000
Muy buen pronóstico (0-1)	1 (10)	0 (0)	
Buen pronóstico (1-2)	5 (50)	4 (50)	
Pobre pronóstico (3-5)	4 (40)	4 (50)	
Infiltración a SNC, n (%)	1 (11.1)	1 (12.5)	1.000
Enfermedad voluminosa, n (%)	1 (11.1)	1 (12.5)	1.000
Tratamiento, n (%)			

R-EPOCH / EPOCH	9 (90)	7 (87.5)	1.000
Otros	1 (10)	1 (12.5)	
Rituximab	8 (80)	2 (25)	0.054
Ciclos, n (%)			0.772
1	2 (20)	0 (0)	
2	0 (0)	0 (0)	
3	1 (10)	3 (37.5)	
4	1 (10)	1 (12.5)	
5	1 (10)	1 (12.5)	
6	5 (50)	3 (37.5)	
Respuesta al tratamiento, n (%)			0.608
Respuesta completa	4 (50)	2 (28.6)	
Respuesta parcial	0 (0)	0 (0)	
Progresión / Estable	4 (50)	5 (71.4)	
Respuesta al tratamiento, n (%)			0.608
Respuesta completa	4 (50)	2 (28.6)	
Falla terapéutica	4 (50)	5 (71.4)	
Recaída, n (%)	0 (0)	0 (0)	1.000
Mortalidad, n (%)	4 (40)	5 (62.5)	0.637
Carga viral (copias/ml)	40 (40-40)	306098 (228276-551807)	<0.001
Linfocitos T CD4 (cél/ $\mu$ mol)	336 $\pm$ 284	54.9 $\pm$ 34.2	0.012
TARV al diagnóstico de LDCBG, n (%)			0.025

Si	3 (30)	7 (87.5)	
No	7 (70)	1 (12.5)	
<p>Datos presentados como mediana y percentiles (25-75) calculados por U de Mann-Whitney</p> <p>Datos presentados como media <math>\pm</math> desviación estándar calculados por t de Student o corrección de Welch.</p> <p>Datos presentados como n (%) calculados por prueba exacta de Fisher.</p> <p>VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; CHOP: Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona; DHL: Deshidrogenasa láctica; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; EPOCH: Etopósido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorubicina; Otros: GDP (Gemcitabina, Dexametasona, Cisplatino); ICE (Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido); DA MTX (Dosis Altas de Metotrexate); R: Rituximab; R-IPI: Índice Pronóstico Internacional Revisado; SNC: Sistema Nervioso Central; TARV: Terapia Antirretroviral</p>			



<b>Tabla 4.</b> Análisis de regresión de Cox para respuesta al tratamiento.						
Variables	Bivariado		Modelo 1		Modelo 2	
	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>
VIH	2.5 (1.2-5.1)	0.016	0.6 (0.2-1.4)	0.221	0.7 (0.3-1.6)	0.345
Hombre	1.5 (0.8-2.8)	0.171	1.0 (0.5-2.1)	0.961	1.1 (0.5-2.1)	0.884
Edad	0.9 (0.9-1.0)	0.064				
≥60 años de edad	0.8 (0.5-1.4)	0.476	0.9 (0.5-1.8)	0.865		
Estado funcional desfavorable	2.7 (1.5-4.8)	0.001	1.9 (0.9-3.7)	0.064		
Más de un sitio extraganglionar	1.7 (0.9-3.1)	0.062	1.4 (0.7-2.7)	0.373		
Estadio clínico avanzado	3.1 (1.5-6.7)	0.003	4.3 (1.7-10.8)	0.002		
DHL elevada	1.6 (0.9-2.9)	0.125	0.9 (0.5-1.7)	0.647		
R-IPI						
Buen pronóstico	1.5 (0.4-6.7)	0.578			3.7 (0.7-18.3)	0.111
Pobre pronóstico	3.4 (0.8-14.4)	0.091			9.8 (2.0-47.3)	0.004
Enfermedad voluminosa	0.9 (0.5-1.8)	0.858				
Tratamiento						
R-CHOP parecido	1.7 (0.7-4.2)	0.219				
R-EPOCH / EPOCH	2.1 (0.9-4.9)	0.073				
Otro	2.4 (0.8-6.8)	0.116				
Ciclos	0.4 (0.3-0.5)	<0.001	0.3 (0.2-0.4)	<0.001	0.3 (0.2-0.4)	<0.001

HR: *Hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.  
 CHOP: Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona; DHL: Deshidrogenasa láctica;  
 ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; EPOCH: Etopósido, Prednisona, Vincristina,

Ciclofosfamida, Doxorubicina; Otros: GDP (Gemcitabina, Dexametasona, Cisplatino); ICE (Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido); DA MTX (Dosis Altas de Metotrexate); R-IPI; Índice Pronóstico Internacional Revisado; R: Rituximab; VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

Modelo 1: Del estado de la infección por VIH ajustado para sexo, variables que integran el R-IPI de manera individual y ciclos de tratamiento.

Modelo 2. Del estado de la infección por VIH ajustado para sexo, R-IPI categorizado y ciclos de tratamiento.

Tabla 5. Análisis de regresión de Cox para supervivencia global (SG).						
Variables	Bivariado		Modelo 1		Modelo 2	
	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>
VIH	2.0 (0.99-4.2)	0.050	0.5 (0.2-1.1)	0.088	1.0 (0.4-2.4)	0.972
Hombre	1.6 (0.99-2.8)	0.072	1.1 (0.6-1.9)	0.885	1.0 (0.6-1.9)	0.907
Edad	0.98 (0.96-0.99)	0.008				
≥60 años de edad	0.6 (0.3-0.9)	0.027	0.6 (0.3-1.0)	0.065		
Estado funcional desfavorable	2.8 (1.7-4.8)	<0.001	1.6 (0.9-2.9)	0.128		
Más de 1 sitio extraganglionar	2.5 (1.5-4.1)	0.001	2.9 (1.5-5.9)	0.002		
Estadio clínico avanzado	2.8 (1.4-5.6)	0.003	1.8 (0.8-4.2)	0.163		
DHL elevada	2.4 (1.4-4.0)	0.002	1.2 (0.7-2.1)	0.578		
R-IPi						
Buen pronóstico	1.5 (0.4-6.6)	0.580			1.2 (0.3-5.4)	0.819
Pobre pronóstico	4.1 (0.9-17.1)	0.051			3.3 (0.8-13.9)	0.100
Enfermedad voluminosa	1.3 (0.8-2.3)	0.289				
Tratamiento						
R-CHOP parecido	2.0 (0.9-4.2)	0.065				
R-EPOCH / EPOCH	2.6 (1.2-5.6)	0.017				
Otro	4.1 (1.4-	0.009				

	11.6)					
Ciclos	0.5 (0.4-0.6)	<0.001	0.4 (0.3-0.5)	<0.001	0.5 (0.4-0.6)	<0.001

HR: *Hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

CHOP: Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona; DHL: Deshidrogenasa láctica; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; EPOCH: Etopósido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorrubicina; Otros: GDP (Gemcitabina, Dexametasona, Cisplatino); ICE (Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido); DA MTX (Dosis Altas de Metotrexate); R-IPI; Índice Pronóstico Internacional Revisado; R: Rituximab; VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

Modelo 1: Del estado de la infección por VIH ajustado para sexo, variables que integran el R-IPI de manera individual y ciclos de tratamiento.

Modelo 2. Del estado de la infección por VIH ajustado para sexo, R-IPI categorizado y ciclos de tratamiento.

<b>Tabla 6.</b> Análisis de regresión de Cox para supervivencia libre de progresión (SLP).						
Variables	Bivariado		Modelo 1		Modelo 2	
	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>
VIH	1.9 (1.01-3.6)	0.046	0.7 (0.3-1.5)	0.398	1.2 (0.6-2.3)	0.711
Hombre	1.3 (0.8-1.9)	0.312	1.0 (0.6-1.7)	0.895	1.0 (0.6-1.7)	0.929
Edad	0.9 (0.9-1.0)	0.81				
≥60 años de edad	0.7 (0.5-1.1)	0.170	1.2 (0.7-1.9)	0.553		
Estado funcional desfavorable	2.9 (1.8-4.5)	<0.001	1.2 (0.7-2.1)	0.446		
Más de 1 sitio extraganglionar	1.7 (1.1-2.6)	0.022	1.5 (0.9-2.5)	0.143		
Estadio clínico avanzado	2.4 (1.4-4.2)	0.002	2.3 (1.2-4.4)	0.016		
DHL elevada	1.7 (1.1-2.6)	0.026	1.2 (0.8-2.0)	0.396		
R-IPi						
Buen pronóstico	1.3 (0.4-3.7)	0.664			1.3 (0.5-4.0)	0.601
Pobre pronóstico	2.7 (0.9-7.5)	0.055			3.3 (1.2-9.3)	0.025
Enfermedad voluminosa	1.1 (0.7-1.7)	0.772				
Tratamiento						
R-CHOP parecido	2.0 (1.1-3.0)	0.027				
R-EPOCH / EPOCH	1.9 (0.9-3.9)	0.067				
Otro	4.6 (1.9-10.8)	0.001				
Ciclos	0.4 (0.4-0.5)	<0.001	0.4 (0.3-0.5)	<0.001	0.4 (0.4-0.5)	<0.001

HR: *Hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

CHOP: Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona; DHL: Deshidrogenasa láctica;

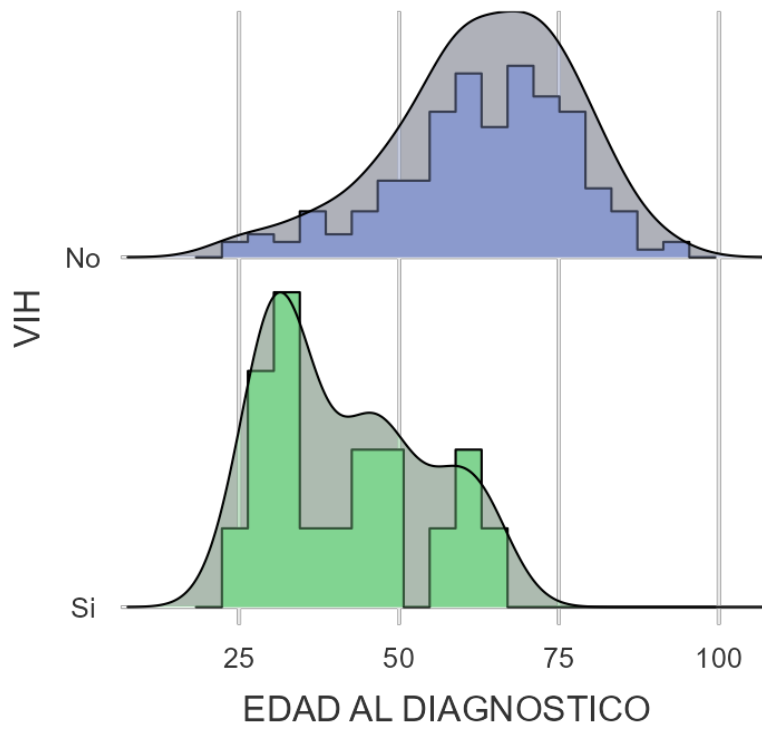
ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; EPOCH: Etopósido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorrubicina; Otros: GDP (Gemcitabina, Dexametasona, Cisplatino); ICE (Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido); DA MTX (Dosis Altas de Metotrexate); R-IPI; Índice Pronóstico Internacional Revisado; R: Rituximab; VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

Modelo 1: Del estado de la infección por VIH ajustado para sexo, variables que integran el R-IPI de manera individual y ciclos de tratamiento.

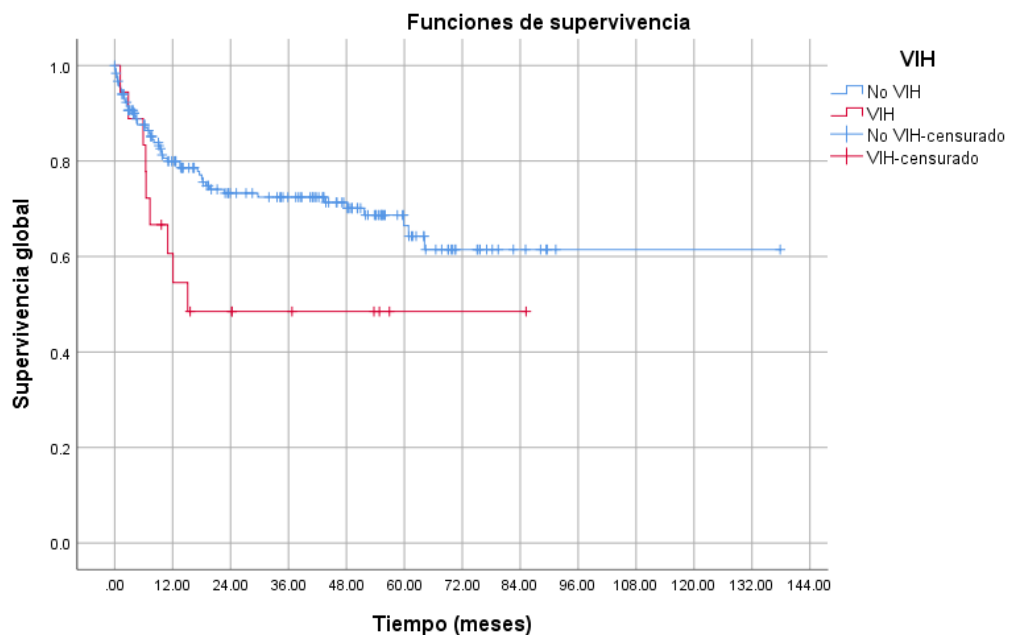
Modelo 2. Del estado de la infección por VIH ajustado para sexo, R-IPI categorizado y ciclos de tratamiento.

## FIGURAS

**Figura 1.** Histograma de la cohorte por edad de acuerdo al estado de la infección por VIH. En azul los pacientes con LDCBG sin infección por VIH, en verde los pacientes con LDCBG e infección por VIH.



**Figura 2.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) de la cohorte de acuerdo con el estado de la infección por VIH y su interpretación.

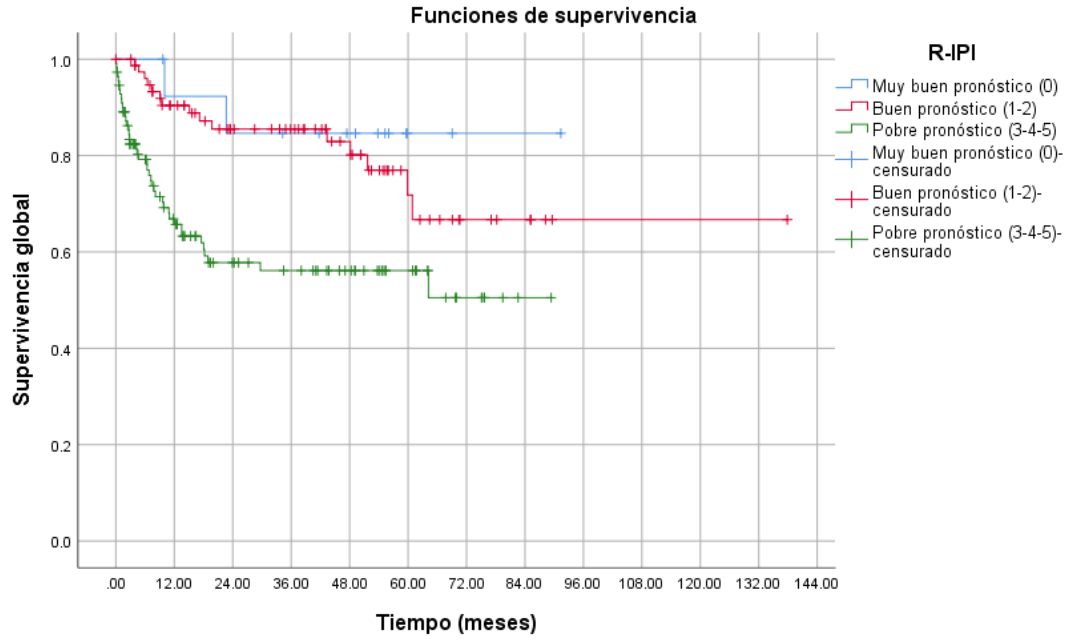


	$p = 0.046$	Log Rank
	VIH negativo	VIH positivo
1 año	80%	54.5%
3 años	72.4%	48.5%
5 años	64.3%	

Media	Estimación	IC 95%		Mediana	IC 95%	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior
No VIH	93.3	82.7	104.0			
VIH	45.3	26.9	63.6	15.1		
Global	90.9	80.6	101.1			



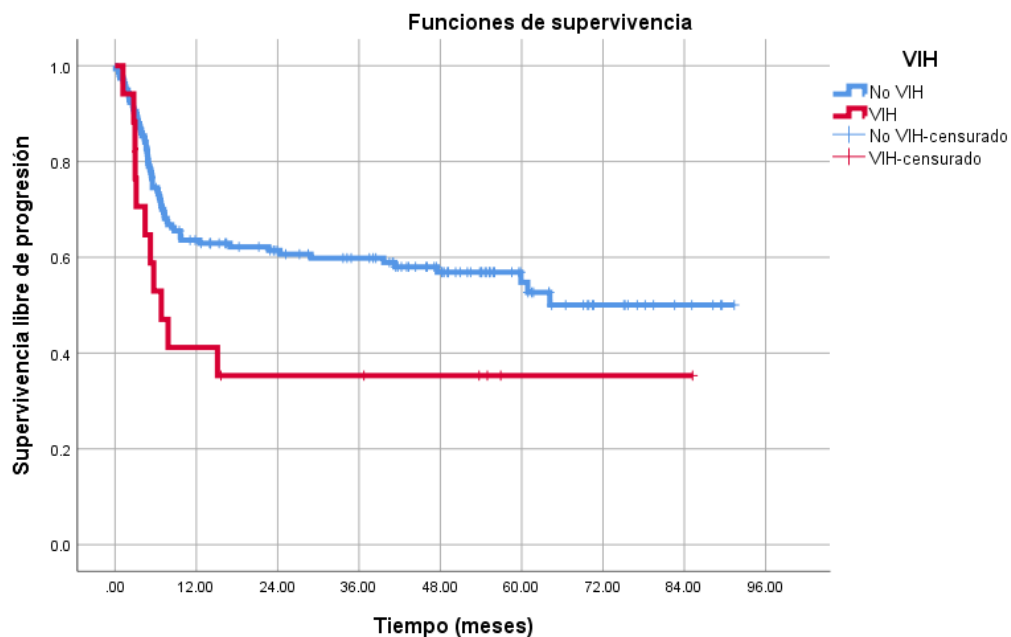
**Figura 3.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) de la cohorte de acuerdo con la estratificación de riesgo por R-IPi y su interpretación.



	$p = <0.001$	Wilcoxon generalizada	
	Muy buen pronóstico	Buen pronóstico	Pobre pronóstico
1 año	92.3%	90.4%	65.7%
3 años	84.6%	85.5%	56.1%
5 años		66.7%	

Media	Estimación	IC 95%		Mediana	IC 95%	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior
MBP	79.8	65.1	94.6			
BP	103.7	88.2	119.3			
PP	52.1	43.5	60.7			
Global	90.9	10.6	101.1			

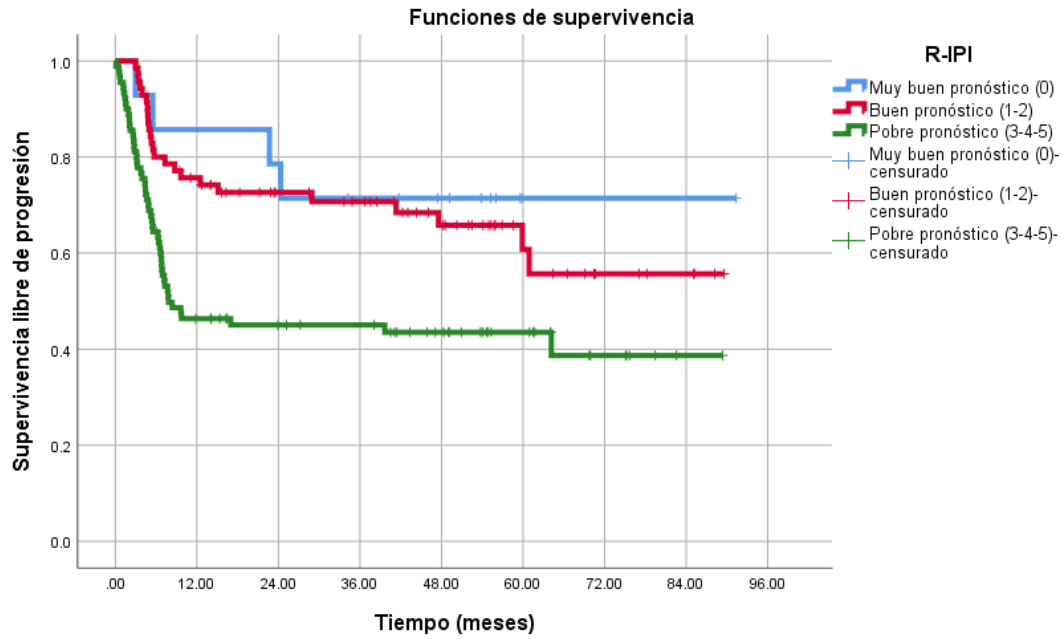
**Figura 4.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) de la cohorte de acuerdo con el estado de la infección por VIH y su interpretación.



	$p = 0.042$	Log Rank
	VIH negativo	VIH positivo
1 año	63.6%	41.2%
3 años	59.8%	35.3%
5 años	54.8%	

Media	Estimación	IC 95%		Mediana	IC 95%	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior
No VIH	53.7	47	60.4			
VIH	33.5	15.3	51.7	6.8	3.3	10.3
Global	51.9	45.5	58.3			

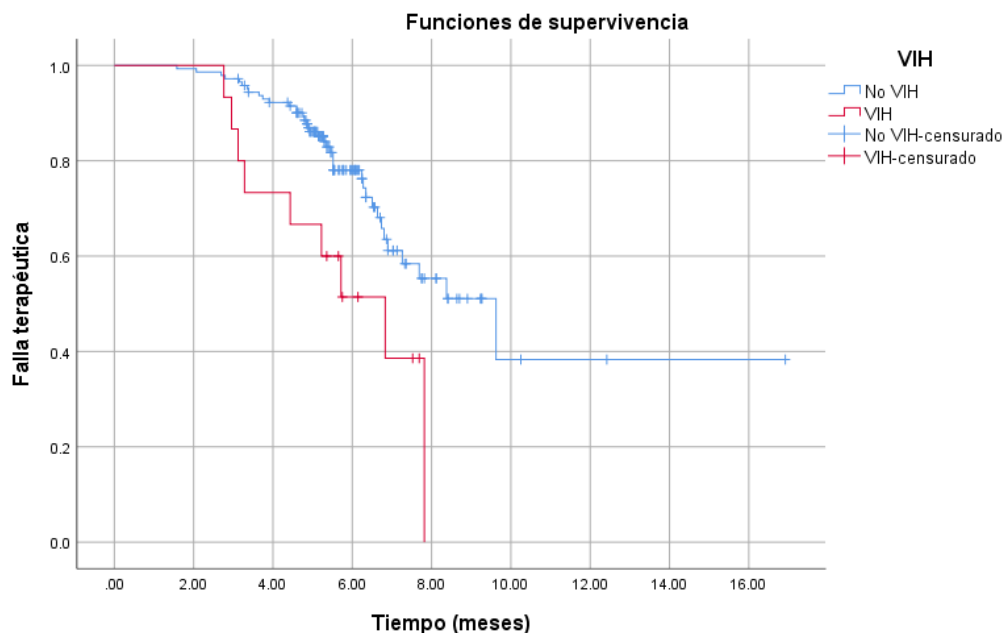
**Figura 5.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) de la cohorte de acuerdo con la estratificación de riesgo por R-IP1 y su interpretación.



	$p = <0.001$	Wilcoxon generalizada	
	Muy buen pronóstico	Buen pronóstico	Pobre pronóstico
1 año	85.7%	75.7%	46.4%
3 años	71.4%	70.7%	45.0%
5 años		60.7%	43.5%

Media	Estimación	IC 95%		Mediana	IC 95%	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior
MBP	69.2	50.7	87.8			
BP	60.4	51.1	59.8			
PP	40.9	32.2	49.6	7.8	0	36.4
Global	59.9	45.5	58.3			

**Figura 6.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global de la cohorte que no alcanza la respuesta completa, de acuerdo con el estado de la infección por VIH y su interpretación.

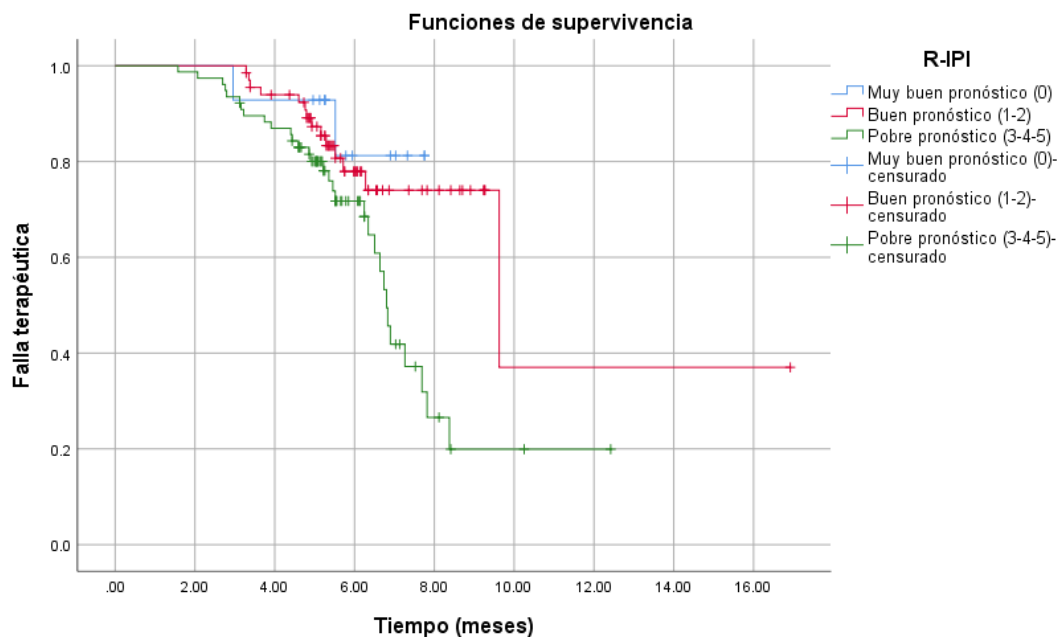


	$p = 0.013$	Log Rank
	VIH negativo	VIH positivo
2 meses	98.6%	
3 meses	97.2%	86.7%
4 meses	92.2%	73.3%
5 meses	86.1%	66.7%
6 meses	78.1%	51.4%
7 meses	61.2%	38.6%
8 meses	55.3%	0.0%
9 meses	51.1%	
10 meses	38.3%	

Media	Estimación	IC 95%		Mediana	IC 95%	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior
No VIH	10.6	8.6	12.6	9.6	6.9	12.4

VIH	5.8	4.8	6.9	6.8	4.6	9.1
Global	10.1	8.3	12.0	8.4	6.8	9.9

**Figura 7.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global de la cohorte que no alcanza la respuesta completa, de acuerdo con la estratificación de riesgo por R-IPi y su interpretación.

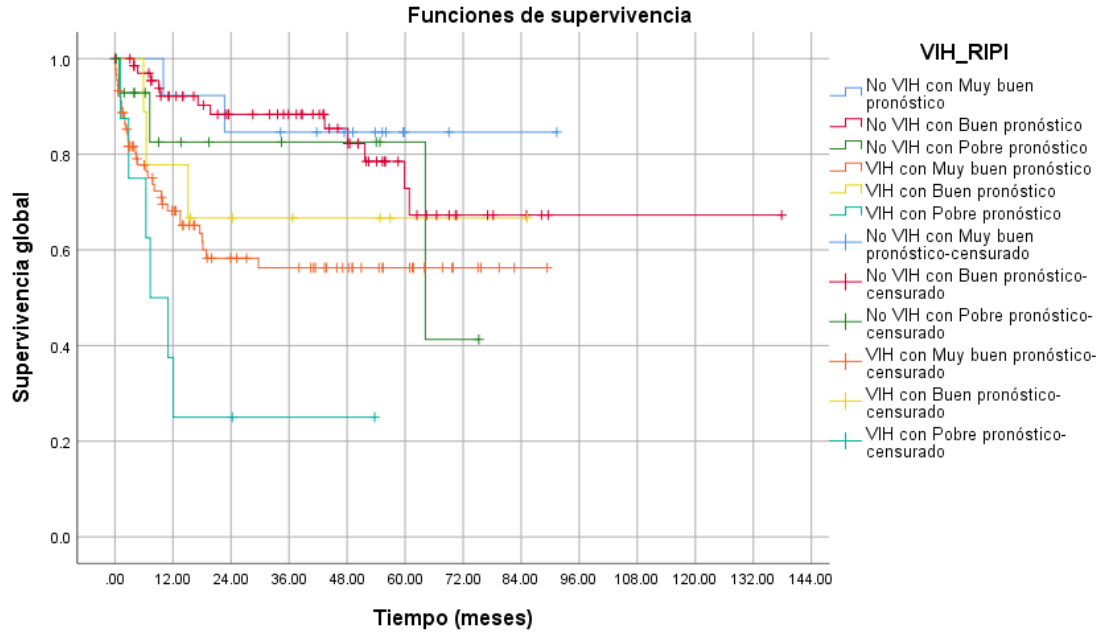


	$p = 0.114$	Wilcoxon generalizada	
	MBP	BP	PP
2 meses			97.4%
3 meses	92.9%		93.5%
4 meses		93.9%	86.9%
5 meses		87.3%	80%
6 meses	81.3%	77.9%	71.7%
7 meses		74%	41.9%
8 meses			26.6%
9 meses			19.9%
10 meses		37%	

Media	Estimación	IC 95%		Mediana	IC 95%	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior
MBP	7.2	6.4	7.9	No se		

				alcanzó		
BP	11.1	7.2	14.9	9.6	4.9	14.3
PP	7.3	6.3	8.3	6.8	6.5	7.1
Global	10.1	8.3	12.0	8.4	6.8	9.9

**Figura 8.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) de la cohorte de acuerdo con el estado de la infección por VIH y la estratificación de riesgo por R-IPi y su interpretación.



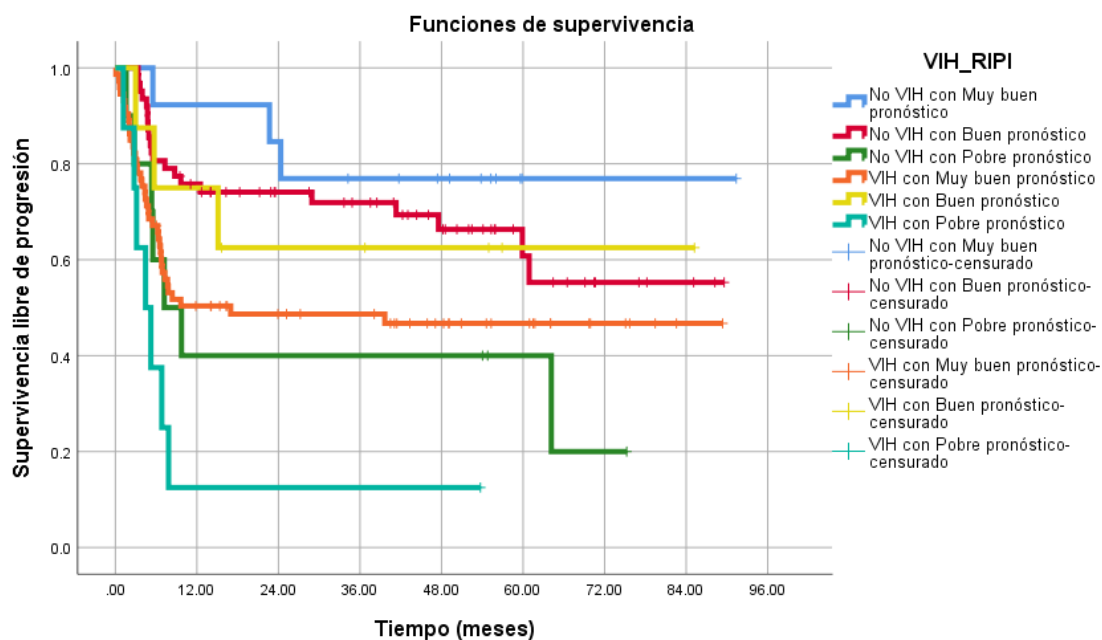
	$p = <0.001$	Wilcoxon generalizada					
		No VIH			VIH		
		MBP	BP	PP	MBP	BP	PP
1 año		92.3%	92.1%	82.5%	68.2%	77.8%	25%
3 años		84.6%	88.3%		56.3%	66.7%	
5 años			67.3%				

	Media	Estimación	IC 95%		Mediana	IC 95%	
			Inferior	Superior		Inferior	Superior
No VIH	MBP	79.8	65.1	94.6			
	BP	105.5	89.1	121.9			
	PP	58.3	42.5	74.2	64.2	0	144.6
VIH	MBP	53.8	44.4	63.1			
	BP	59.9	36.4	83.4			
	PP	18.5	4.3	32.8	7.3	0.9	13.6



Global		80.9	80.6	101.1			
--------	--	------	------	-------	--	--	--

**Figura 9.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) de la cohorte de acuerdo con el estado de la infección por VIH y la estratificación de riesgo por R-IPi y su interpretación.

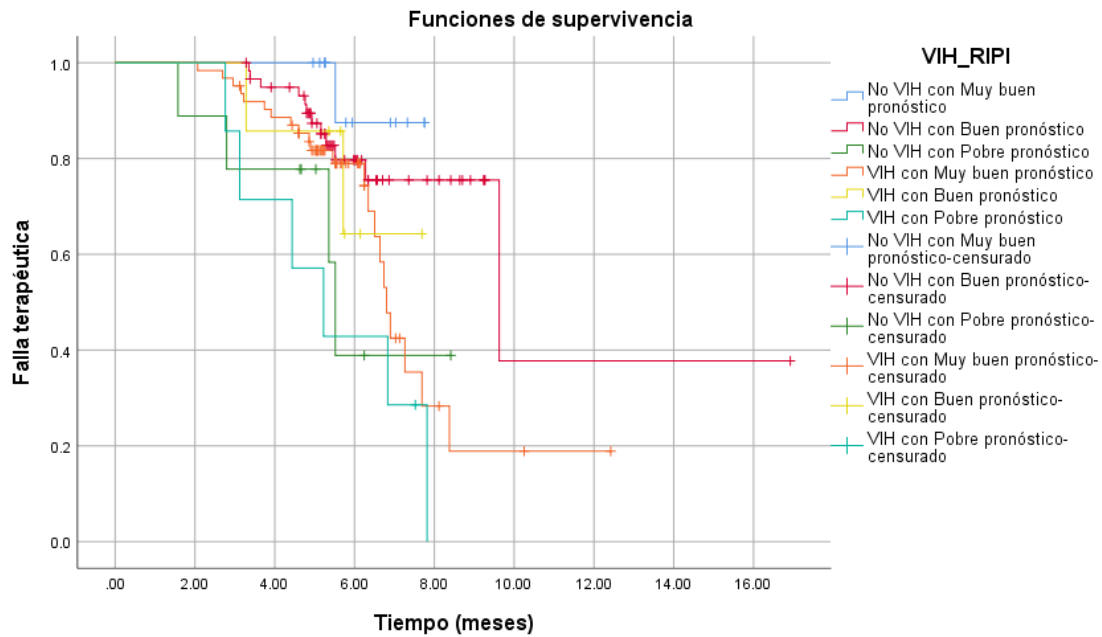


	$p = <0.001$	Wilcoxon generalizada					
		No VIH			VIH		
		MBP	BP	PP	MBP	BP	PP
1 año		92.3%	75.8%	40%	50.3%	75%	12.5%
3 años		76.9%	71.9%		48.7%	62.5%	
5 años			60.8%		46.7		

	Media	Estimación	IC 95%		Mediana	IC 95%	
			Inferior	Superior		Inferior	Superior
No VIH	MBP	74.3	57.3	91.4			
	BP	60.8	50.9	70.6			
	PP	31.1	11.3	50.9	7.2	0.7	13.1
VIH	MBP	44.9	35.1	54.7	16.9		
	BP	56.2	30.2	82.3			

	PP	10.6	0	22	4.4	1.5	7.4
Global		51.9	45.5	58.3			

**Figura 10.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global de la cohorte que no alcanza la respuesta completa, de acuerdo con el estado de la infección por VIH, la estratificación de riesgo por R-IPi y su interpretación.



	$p = 0.013$	Wilcoxon generalizada					
		No VIH			VIH		
		MBP	BP	PP	MBP	BP	PP
2 meses				88.9%			
3 meses				77.8%	95.2%		85.7%
4 meses			94.9%		88.6%	85.7%	71.4%
5 meses			87.4%		81.7%		57.1%
6 meses		87.5%	79.7%	38.9%	79%	64.3%	42.9%
7 meses			75.5%		42.5%		28.6%
8 meses					28.3%		0%
9 meses					18.9%		
10 meses			37.7				

	Media	Estimación	IC 95%	Mediana	IC 95%
--	-------	------------	--------	---------	--------

			Inferior	Superior		Inferior	Superior
No VIH	MBP	7.5	6.9	7.9			
	BP	11.2	7.3	15.2	2.4	4.9	14.3
	PP	5.9	4.2	7.6	0.2	5.2	5.9
VIH	MBP	7.4	6.3	8.6	0.2	6.5	7.1
	BP	6.6	5.4	7.9			
	PP	5.4	3.8	7.0	1.0	3.2	7.3
Global		10.1	8.3	12.0	0.8	6.8	9.9

## ANEXOS

**Anexo 1.** Clasificación de los tumores hematopoyéticos y de tejidos linfoides de la Organización Mundial de la Salud en su 5a edición; linfomas y proliferaciones linfoides de las células B (traducido y adaptado de Bibliografía 1).

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES
LDCBG, no especificado de otra manera (NOS)
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Variantes morfológicas<ol style="list-style-type: none"><li>a. Centroblástico</li><li>b. Inmunoblástico</li><li>c. Anaplásico</li><li>d. Otras variantes morfológicas raras</li></ol></li><li>2. Subgrupos moleculares<ol style="list-style-type: none"><li>a. Célula B Centro Germinal (GCB)</li><li>b. Célula B Activada (ABC)</li></ol></li><li>3. Subgrupos inmunohistoquímicos<ol style="list-style-type: none"><li>a. LCGBD CD5 positivo</li><li>b. Célula B Centro Germinal (GCB)</li><li>c. Célula B no Centro Germinal (no-GCB)</li></ol></li></ol>
Otros linfomas de Células B Grandes (LCBG)
<ol style="list-style-type: none"><li>1. LCBG rico en Células T e Histiocitos</li><li>2. LCBG primario de Sistema Nervioso Central</li><li>3. LCGBD primario cutáneo, tipo pierna</li><li>4. LCGBD EBV positivo, NOS</li><li>5. LCGBD asociado con inflamación crónica</li><li>6. Granulomatosis linfomatoidea</li><li>7. LCBG con rearreglo IRF4</li><li>8. LCBG primario mediastinal</li><li>9. LCBG intravascular</li><li>10. LCBG ALK positivo</li><li>11. Linfoma plasmablastico</li><li>12. LDCBG HHV8 positivo</li><li>13. Linfoma primario de cavidades</li></ol>
Linfomas de células B de alto grado

1. LCB de alto grado con rearreglo en MYC y BEL2 y/o BCL6
2. LCB de alto grado, NOS

Linfomas de células B no clasificables

1. Linfoma de Células B, no clasificable, con características intermedias entre LCGBD y Linfoma de Hodgkin Clásico

**Anexo 2.** Clasificación de Ann Arbor para estadificar a los linfomas (traducido y adaptado de Bibliografía 2).

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN ANN ARBOR	
Estadio	Características
I	Una solo región ganglionar (I) o un solo sitio extraganglionar (IE)
II	Dos o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II), o la extensión local a un sitio extraganglionar con una o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (IIE)
III	Involucro de dos o más regiones ganglionares a ambos lados del diafragma (III), el cual puede acompañarse de la extensión local extraganglionar (IIIE)
IV	El involucro diseminado de uno o más sitios extraganglionares



**Anexo 3.** Clasificación del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (traducido y adaptado de Bibliografía 3 y 7).

Valoración del estado general según escala de ECOG	
0	No hay evidencia clínica de enfermedad
1	Paciente sintomático pero capaz de efectuar su trabajo y actividades diarias
2	Paciente sintomático, no puede trabajar, pero es capaz de cuidarse a si mismo Permanece menos del 50% del tiempo en cama
3	Paciente sintomático, requiere asistencia considerable y frecuentes cuidados médicos Permanece más del 50% del tiempo en cama
4	Paciente con incapacidad muy grave, requiere hospitalización y tratamiento activo Permanece todo el tiempo en cama

**Anexo 4.** Índice pronóstico internacional para estratificar el riesgo de los linfomas difusos de células B grandes (traducido y adaptado de Bibliografía 4 y 7).

Clasificación pronóstica según el IPI		
Factores adversos	Grupo de riesgo	
Edad >60 años		
ECOG $\geq$ 2	0 o 1	Bajo
Estadio clínico III-IV	2	Intermedio bajo
Afección extraganglionar $\geq$ 2 sitios	3	Intermedio alto
DHL >1x del límite normal superior	4 o 5	Alto

**Anexo 5.** Índice pronóstico internacional revisado para estratificar el riesgo de los linfomas difusos de células B grandes (traducido y adaptado de Bibliografía 5 y 7).

Clasificación pronostica según el IPI revisado		
Factores adversos	Grupo de riesgo	
Edad >60 años		
ECOG $\geq$ 2	0	Muy bueno
Estadio clínico III-IV	1 - 2	Bueno
Afección extraganglionar $\geq$ 2 sitios	3 - 5	Pobre
DHL >1x del límite normal superior		

**Anexo 6.** Criterios de evaluación de Lugano elaborados en 2014 (traducido y adaptado de Bibliografía 6).

CRITERIOS DE RESPUESTA	
Respuesta	Definición
Respuesta completa (RC)	Desaparición de toda evidencia de enfermedad PET-CT negativo
Respuesta parcial (RP)	Disminución de al menos el 50% en la suma del producto de sus diámetros en 6 ganglios representativos, sin nuevos sitios de enfermedad PET-CT positivo en al menos un sitio previamente involucrado
Enfermedad estable (EE)	Fallo a lograr RC o RP sin evidencia de P PET-CT positivo en los sitios previamente involucrados sin nuevos sitios de enfermedad
Recaída (R) o progresión (P)	Incremento de $\geq 50\%$ del nadir de la suma del producto de sus diámetros de un sitio previamente involucrado o evidencia de nuevos sitios de enfermedad. PET-CT positivo en nuevos sitios de enfermedad Solo deberá ser considerado recaída o progresión después de la confirmación histológica

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. (1993). *New England Journal of Medicine*, 329(14). <https://doi.org/10.1056/nejm199309303291402>
- Achenbach, C. J., Buchanan, A. L., Cole, S. R., Hou, L., Mugavero, M. J., Crane, H. M., Moore, R. D., Haubrich, R. H., Gopal, S., Eron, J. J., Hunt, P. W., Rodriguez, B., Mayer, K., Saag, M. S., & Kitahata, M. M. (2014). HIV viremia and incidence of non-Hodgkin lymphoma in patients successfully treated with antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 58(11). <https://doi.org/10.1093/cid/ciu076>
- Armitage, J. O., & Weisenburger, D. D. (1998). New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. *Journal of Clinical Oncology*, 16(8). <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.8.2780>
- Ballerini, P., Gaidano, G., Gong, J. Z., Tassi, V., Saglio, G., Knowles, D. M., & Dalla-Favera, R. (1993). Multiple genetic lesions in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 81(1). <https://doi.org/10.1182/blood.v81.1.166.bloodjournal811166>
- Barrington, S. F., Qian, W., Somer, E. J., Franceschetto, A., Bagni, B., Brun, E., Almquist, H., Loft, A., Højgaard, L., Federico, M., Gallamini, A., Smith, P., Johnson, P., Radford, J., & O'Doherty, M. J. (2010). Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37(10). <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1490-5>
- Barta, S. K., Xue, X., Wang, D., Tamari, R., Lee, J. Y., Mounier, N., Kaplan, L. D., Ribera, J. M., Spina, M., Tirelli, U., Weiss, R., Galicier, L., Boue, F., Wilson, W. H., Wyen, C., Oriol, A., Navarro, J. T., Dunleavy, K., Little, R. F., ... Sparano, J. A. (2013). Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: A pooled analysis of 1546 patients. *Blood*, 122(19). <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-498964>
- Besson, C., Lancar, R., Prevot, S., Algarte-Genin, M., Delobel, P., Bonnet, F., Meyohas, M. C., Partisani, M., Oberic, L., Gabarre, J., Goujard, C., Boue, F., Coppo, P., Costello, R., Hendel-Chavez, H., Mekerri, N., Dos Santos, G., Recher, C., Delarue, R., ... Costagliola, D. (2017). Outcomes for HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma in the modern combined antiretroviral therapy era. *AIDS*, 31(18). <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001652>
- Biancotto, A., Grivel, J. C., Iglehart, S. J., Vanpouille, C., Lisco, A., Sieg, S. F., Debernardo, R., Garate, K., Rodriguez, B., Margolis, L. B., & Lederman, M. M. (2007). Abnormal activation and cytokine spectra in lymph nodes of people chronically infected with HIV-1. *Blood*, 109(10). <https://doi.org/10.1182/blood-2006-11-055764>
- Brew, B. J., & Garber, J. Y. (2018). Neurologic sequelae of primary HIV infection. En *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 152). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63849-6.00006-2>

- Burgi, A., Brodine, S., Wegner, S., Milazzo, M., Wallace, M. R., Spooner, K., Blazes, D. L., Agan, B. K., Armstrong, A., Fraser, S., & Crum, N. F. (2005). Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer*, *104*(7). <https://doi.org/10.1002/cncr.21334>
- Cardenas-Ortega, A., Ramírez-Ibarguen, A. F., Rivera-Buendía, F., Pérez-Jiménez, C., Volkow-Fernández, P., & Martin-Onraet, A. (2020). Clinical characteristics and outcomes of HIV positive patients with lymphoma in an oncological reference center in Mexico City. *Medicine (United States)*, *99*(40). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022408>
- Cerhan, J. R., Krickler, A., Paltiel, O., Flowers, C. R., Wang, S. S., Monnereau, A., Blair, A., Maso, L. D., Kane, E. V., Nieters, A., Foran, J. M., Miligi, L., Clavel, J., Bernstein, L., Rothman, N., Slager, S. L., Sampson, J. N., Morton, L. M., & Skibola, C. F. (2014). Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for Diffuse Large B-cell Lymphoma: The interLymph non-Hodgkin lymphoma subtypes project. *Journal of the National Cancer Institute - Monographs*, *48*. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgu010>
- Coiffier, B., Lepage, E., Brière, J., Herbrecht, R., Tilly, H., Bouabdallah, R., Morel, P., Van Den Neste, E., Salles, G., Gaulard, P., Reyes, F., Lederlin, P., & Gisselbrecht, C. (2002). CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, *346*(4). <https://doi.org/10.1056/nejmoa011795>
- Coiffier, B., Thieblemont, C., Van Den Neste, E., Lepeu, G., Plantier, I., Castaigne, S., Lefort, S., Marit, G., Macro, M., Sebban, C., Belhadj, K., Bordessoule, D., Fermé, C., & Tilly, H. (2010). Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*, *116*(12). <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-276246>
- Engels, E. A., Pfeiffer, R. M., Landgren, O., & Moore, R. D. (2010). Immunologic and virologic predictors of AIDS-related non-hodgkin lymphoma in the highly active antiretroviral therapy Era. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, *54*(1). <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000371677.48743.8d>
- Farizo, K. M., Buehler, J. W., Chamberland, M. E., Whyte, B. M., Froelicher, E. S., Hopkins, S. G., Reed, C. M., Mokotoff, E. D., Cohn, D. L., Troxler, S., Phelps, A. F., & Berkelman, R. L. (1992). Spectrum of Disease in Persons With Human Immunodeficiency Virus Infection in the United States. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *267*(13). <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480130114035>
- Fink, V. I., Jenkins, C. A., Castilho, J. L., Person, A. K., Shepherd, B. E., Grinsztejn, B., Netto, J., Crabtree-Ramirez, B., Cortés, C. P., Padgett, D., Jayathilake, K., McGowan, C., & Cahn, P. (2018). Survival after cancer diagnosis in a cohort of HIV-positive individuals in Latin America. *Infectious Agents and Cancer*, *13*(1). <https://doi.org/10.1186/s13027-018-0188-3>
- Gandhi, R. T., Bedimo, R., Hoy, J. F., Landovitz, R. J., Smith, D. M., Eaton, E. F., Lehmann, C., Springer, S. A., Sax, P. E., Thompson, M. A., Benson, C. A., Buchbinder, S. P., Del Rio, C., Eron, J. J., Günthard, H. F., Molina, J. M.,

- Jacobsen, D. M., & Saag, M. S. (2023). Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. En *JAMA* (Vol. 329, Número 1). <https://doi.org/10.1001/jama.2022.22246>
- Gérard, L., Galicier, L., Boulanger, E., Quint, L., Lebrette, M. G., Mortier, E., Meignin, V., & Oksenhendler, E. (2003). Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, *17*(1). <https://doi.org/10.1097/00002030-200301030-00011>
- Gérard, L., Galicier, L., Maillard, A., Boulanger, E., Quint, L., Matheron, S., Cardon, B., Meignin, V., & Oksenhendler, E. (2002). Systemic non-hodgkin lymphoma in HIV-infected patients with effective suppression of HIV replication: Persistent occurrence but improved survival. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, *30*(5). <https://doi.org/10.1097/00126334-200208150-00003>
- Goldin, L. R., Björkholm, M., Kristinsson, S. Y., Turesson, I., & Landgren, O. (2009). Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *British Journal of Haematology*, *146*(1), 91–94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07721.x>
- Gopal, S., Patel, M. R., Yanik, E. L., Cole, S. R., Achenbach, C. J., Napravnik, S., Burkholder, G. A., Reid, E. G., Rodriguez, B., Deeks, S. G., Mayer, K. H., Moore, R. D., Kitahata, M. M., Eron, J. J., & Richards, K. L. (2013). Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era. *Journal of the National Cancer Institute*, *105*(16). <https://doi.org/10.1093/jnci/djt158>
- Guiguet, M., Boué, F., Cadranet, J., Lang, J. M., Rosenthal, E., & Costagliola, D. (2009). Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *The Lancet Oncology*, *10*(12). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70282-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70282-7)
- Hamilton-Dutoit, S. J., Rea, D., Raphael, M., Sandvej, K., Delecluse, H. J., Gisselbrecht, C., Marelle, L., Van Krieken, J. H. J. M., & Pallesen, G. (1993). Epstein-Barr virus-latent gene expression and tumor cell phenotype in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma: Correlation of lymphoma phenotype with three distinct patterns of viral latency. *American Journal of Pathology*, *143*(4).
- Hanson, D. L. (1995). Distribution of CD4+ T lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses. The Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. *Archives of Internal Medicine*, *155*(14). <https://doi.org/10.1001/archinte.155.14.1537>
- Javadi, S., Menias, C. O., Karbasian, N., Shaaban, A., Shah, K., Osman, A., Jensen, C. T., Lubner, M. G., Gaballah, A. H., & Elsayes, K. M. (2018). HIV-related malignancies and mimics: Imaging findings and management. *Radiographics*, *38*(7). <https://doi.org/10.1148/rg.2018180149>
- Kallam, A., Armitage, J. O., Chen, B., Vose, J. M., & Bhatt, V. R. (2016). Center Effect and Socioeconomic Determinants of Overall Survival (OS) of Diffuse

- Large B Cell Lymphoma (DLBCL). *Blood*, 128(22).  
<https://doi.org/10.1182/blood.v128.22.5949.5949>
- Kasamon, Y. L., & Swinnen, L. J. (2004). Treatment advances in adult Burkitt lymphoma and leukemia. En *Current Opinion in Oncology* (Vol. 16, Número 5).  
<https://doi.org/10.1097/00001622-200409000-00003>
- Knowles, D. M. (2003). Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. En *Hematology/Oncology Clinics of North America* (Vol. 17, Número 3). [https://doi.org/10.1016/S0889-8588\(03\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S0889-8588(03)00050-9)
- Laurent, C., Baron, M., Amara, N., Haioun, C., Dandoit, M., Maynadié, M., Parrens, M., Vergier, B., Copie-Bergman, C., Fabiani, B., Traverse-Glehen, A., Brousse, N., Copin, M. C., Tas, P., Petrella, T., Rousselet, M. C., Brière, J., Charlotte, F., Chassagne-Clement, C., ... Gaulard, P. (2017). Impact of expert pathologic review of lymphoma diagnosis: Study of patients from the French Lymphopath network. En *Journal of Clinical Oncology* (Vol. 35, Número 18).  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.2083>
- Laurini, J. A., Perry, A. M., Boilesen, E., Diebold, J., MacLennan, K. A., Müller-Hermelink, H. K., Nathwani, B. N., Armitage, J. O., & Weisenburger, D. D. (2012). Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood*, 120(24), 4795–4801.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-440073>
- Levine, A. M. (1993). AIDS-related malignancies: The emerging epidemic. En *Journal of the National Cancer Institute* (Vol. 85, Número 17).  
<https://doi.org/10.1093/jnci/85.17.1382>
- Little, R. F., Pittaluga, S., Grant, N., Steinberg, S. M., Kavlick, M. F., Mitsuya, H., Franchini, G., Gutierrez, M., Raffeld, M., Jaffe, E. S., Shearer, G., Yarchoan, R., & Wilson, W. H. (2003). Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: Impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood*, 101(12).  
<https://doi.org/10.1182/blood-2002-11-3589>
- Meyer, P. N., Fu, K., Greiner, T. C., Smith, L. M., Delabie, J., Gascoyne, R. D., Ott, G., Rosenwald, A., Braziel, R. M., Campo, E., Vose, J. M., Lenz, G., Staudt, L. M., Chan, W. C., & Weisenburger, D. D. (2011). Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *Journal of Clinical Oncology*, 29(2).  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.0368>
- Morton, L. M., Wang, S. S., Devesa, S. S., Hartge, P., Weisenburger, D. D., & Linet, M. S. (2006). Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*, 107(1), 265–276.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2508>
- Mounier, N., Spina, M., Gabarre, J., Raphael, M., Rizzardini, G., Golfier, J. B., Vaccher, E., Carbone, A., Coiffier, B., Chichino, G., Bosly, A., Tirelli, U., & Gisselbrecht, C. (2006). AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: Final analysis of 485 patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy. *Blood*, 107(10). <https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3600>
- Mounier, N., Spina, M., & Gisselbrecht, C. (2007). Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients. En *British Journal of*



- Haematology* (Vol. 136, Número 5). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06464.x>
- Nair, R., Bhurani, D., Rajappa, S., Kapadia, A., Reddy Boya, R., Sundaram, S., Menon, H., Raman, G. S., Seshachalam, A., & Nimmagadda, R. (2022). Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Presentation and Treatment Outcomes From the OncoCollect Lymphoma Registry. *Frontiers in Oncology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.796962>
- Navarro, J. T., Lloveras, N., Ribera, J. M., Oriol, A., Mate, J. L., & Feliu, E. (2005). The prognosis of HIV-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is similar to that of HIV-negative patients receiving chemotherapy. *Haematologica*, *90*(5).
- Noy, A. (2020). HIV lymphoma and burkitts lymphoma. En *Cancer Journal (United States)* (Vol. 26, Número 3). <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000448>
- Patel, P., Hanson, D. L., Sullivan, P. S., Novak, R. M., Moorman, A. C., Tong, T. C., Holmberg, S. D., & Brooks, J. T. (2008). Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Annals of Internal Medicine*, *148*(10). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-10-200805200-00005>
- Pfreundschuh, M., Kuhnt, E., Trümper, L., Österborg, A., Trneny, M., Shepherd, L., Gill, D. S., Walewski, J., Pettengell, R., Jaeger, U., Zinzani, P. L., Shpilberg, O., Kvaloy, S., de Nully Brown, P., Stahel, R., Milpied, N., López-Guillermo, A., Poeschel, V., Grass, S., ... Murawski, N. (2011). CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *The Lancet Oncology*, *12*(11). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70235-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70235-2)
- Rayne, F., Debaisieux, S., Tu, A., Chopard, C., Tryoen, P., & Beaumelle, B. (2016). Detecting HIV-1 tat in cell culture supernatants by ELISA or western blot. En *Methods in Molecular Biology* (Vol. 1354). [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3046-3\\_22](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3046-3_22)
- Rosenwald, A., Bens, S., Advani, R., Barrans, S., Copie-Bergman, C., Elsensohn, M. H., Natkunam, Y., Calaminici, M., Sander, B., Baia, M., Smith, A., Painter, D., Pham, L., Zhao, S., Ziepert, M., Jordanova, E. S., Molina, T. J., Kersten, M. J., Kimby, E., ... Maucort-Boulch, D. (2019). Prognostic significance of MYC rearrangement and translocation partner in diffuse large B-cell lymphoma: A study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *Journal of Clinical Oncology*, *37*(35). <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00743>
- Rosenwald, A., Wright, G., Chan, W. C., Connors, J. M., Campo, E., Fisher, R. I., Gascoyne, R. D., Muller-Hermelink, H. K., Smeland, E. B., Giltnane, J. M., Hurt, E. M., Zhao, H., Averett, L., Yang, L., Wilson, W. H., Jaffe, E. S., Simon, R., Klausner, R. D., Powell, J., ... Staudt, L. M. (2002). The Use of Molecular Profiling to Predict Survival after Chemotherapy for Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, *346*(25), 1937–1947. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012914>
- Scott, D. W., King, R. L., Staiger, A. M., Ben-Neriah, S., Jiang, A., Horn, H., Mottok, A., Farinha, P., Slack, G. W., Ennishi, D., Schmitz, N., Pfreundschuh, M., Nowakowski, G. S., Kahl, B. S., Connors, J. M., Gascoyne, R. D., Ott, G.,

- Macon, W. R., & Rosenwald, A. (2018). High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood*, *131*(18). <https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-820605>
- Scott, D. W., Mottok, A., Ennishi, D., Wright, G. W., Farinha, P., Ben-Neriah, S., Kridel, R., Barry, G. S., Hother, C., Abrisqueta, P., Boyle, M., Meissner, B., Telenius, A., Savage, K. J., Sehn, L. H., Slack, G. W., Steidl, C., Staudt, L. M., Connors, J. M., ... Gascoyne, R. D. (2015). Prognostic significance of diffuse large B-cell lymphoma cell of origin determined by digital gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue biopsies. *Journal of Clinical Oncology*, *33*(26). <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.2383>
- Sehn, L. H., Berry, B., Chhanabhai, M., Fitzgerald, C., Gill, K., Hoskins, P., Klasa, R., Savage, K. J., Shenkier, T., Sutherland, J., Gascoyne, R. D., & Connors, J. M. (2007). The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*, *109*(5). <https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-038257>
- Sehn, L. H., & Salles, G. (2021). Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, *384*(9), 842–858. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2027612>
- Sehn, L. H., Scott, D. W., Chhanabhai, M., Berry, B., Ruskova, A., Berkahn, L., Connors, J. M., & Gascoyne, R. D. (2011). Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Journal of Clinical Oncology*, *29*(11). <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.3419>
- Shenoy, P. J., Malik, N., Nooka, A., Sinha, R., Ward, K. C., Brawley, O. W., Lipscomb, J., & Flowers, C. R. (2011). Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer*, *117*(11), 2530–2540. <https://doi.org/10.1002/cncr.25765>
- Smith, A., Crouch, S., Howell, D., Burton, C., Patmore, R., & Roman, E. (2015). Impact of age and socioeconomic status on treatment and survival from aggressive lymphoma: A UK population-based study of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Epidemiology*, *39*(6). <https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.08.015>
- Smith, A., Howell, D., Patmore, R., Jack, A., & Roman, E. (2011). Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *British Journal of Cancer*, *105*(11), 1684–1692. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.450>
- Spagnuolo, V., Galli, L., Salpietro, S., Gianotti, N., Guffanti, M., Cossarini, F., Bigoloni, A., Cinque, P., Bossolasco, S., Travi, G., Fumagalli, L., Lazzarin, A., & Castagna, A. (2012). Ten-year survival among HIV-1-infected subjects with AIDS or non-AIDS-defining malignancies. *International Journal of Cancer*, *130*(12). <https://doi.org/10.1002/ijc.26332>
- Sparano, J. A., Hu, X., Wiernik, P. H., Sarta, C., Reddy, D. M., Hanau, L., & Henry, D. H. (1997). Opportunistic infection and immunologic function in patients with human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma treated

- with chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 89(4). <https://doi.org/10.1093/jnci/89.4.301>
- Sparano, J. A., Lee, J. Y., Kaplan, L. D., Levine, A. M., Ramos, J. C., Ambinder, R. F., Wachsman, W., Aboulafia, D., Noy, A., Henry, D. H., Von Roenn, J., Dezube, B. J., Remick, S. C., Shah, M. H., Leichman, L., Ratner, L., Cesarman, E., Chadburn, A., & Mitsuyasu, R. (2010). Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in. *Blood*, 115(15).
- Steffens, C. M., & Hope, T. J. (2004). Mobility of the Human Immunodeficiency Virus (HIV) Receptor CD4 and Coreceptor CCR5 in Living Cells: Implications for HIV Fusion and Entry Events. *Journal of Virology*, 78(17). <https://doi.org/10.1128/jvi.78.17.9573-9578.2004>
- Straus, D. J. (1997). Human immunodeficiency virus-associated lymphomas. *Medical Clinics of North America*, 81(2). [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(05\)70528-9](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(05)70528-9)
- Swerdlow, S., Campo, E., Harris, N., Jaffe, E., Pileri, S., Stein, H., Thiele, J., & Vardiman, J. (2012). IARC Publications Website - WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. En *WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 2*.
- Teeraananchai, S., Kerr, S. J., Amin, J., Ruxrungtham, K., & Law, M. G. (2017). Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV Medicine*, 18(4). <https://doi.org/10.1111/hiv.12421>
- The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. (1997). A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*, 89(11).
- Van Baarle, D., Wolthers, K. C., Hovenkamp, E., Niesters, H. G. M., Osterhaus, A. D. M. E., Miedema, F., & Van Oers, M. H. J. (2002). Absolute level of Epstein-Barr virus DNA in human immunodeficiency virus type 1 infection is not predictive of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Journal of Infectious Diseases*, 186(3). <https://doi.org/10.1086/341460>
- Wang, Q., De Luca, A., Smith, C., Zangerle, R., Sambatakou, H., Bonnet, F., Smit, C., Schommers, P., Thornton, A., Berenguer, J., Peters, L., Spagnuolo, V., Ammassari, A., Antinori, A., Roldan, E. Q., Mussini, C., Miro, J. M., Konopnicki, D., Fehr, J., ... Brandt, R. S. (2017). Chronic hepatitis B and C virus infection and risk for non-hodgkin lymphoma in HIV-infected patients: A cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 166(1). <https://doi.org/10.7326/M16-0240>
- Weiss, R., Mitrou, P., Arasteh, K., Schuermann, D., Hentrich, M., Duehrsen, U., Sudeck, H., Schmidt-Wolf, I. G. H., Anagnostopoulos, I., & Huhn, D. (2006). Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: Simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival - Results of the German Multicenter Trial. *Cancer*, 106(7). <https://doi.org/10.1002/cncr.21759>

Zeppa, P., Marino, G., Troncone, G., Fulciniti, F., De Renzo, A., Picardi, M., Benincasa, G., Rotoli, B., Vetrani, A., & Palombini, L. (2004). Fine-Needle Cytology and Flow Cytometry Immunophenotyping and Subclassification of Non-Hodgkin Lymphoma: A Critical Review of 307 Cases with Technical Suggestions. En *Cancer* (Vol. 102, Número 1). <https://doi.org/10.1002/cncr.11903>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., Attygalle, A. D., Araujo, I. B. O., Berti, E., Bhagat, G., Borges, A. M., Boyer, D., Calaminici, M., Chadburn, A., Chan, J. K. C., Cheuk, W., Chng, W. J., Choi, J. K., Chuang, S. S., Coupland, S. E., Czader, M., Dave, S. S., de Jong, D., ... Xiao, W. (2022). The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1720–1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
2. Carbone, P. P., Kaplan, H. S., Musshoff, K., Smithers, D. W., & Tubiana, M. (1971). Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer research*, 31(11), 1860–1861.
3. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., & Carbone, P. P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*, 5(6), 649–655
4. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (1993). A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*, 329(14), 987–994. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291402>
5. Ziepert, M., Hasenclever, D., Kuhnt, E., Glass, B., Schmitz, N., Pfreundschuh, M., & Loeffler, M. (2010). Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(14), 2373–2380. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2493>
6. Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, S. F., Cavalli, F., Schwartz, L. H., Zucca, E., Lister, T. A., Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group, Eastern Cooperative Oncology Group, European Mantle Cell Lymphoma Consortium, Italian Lymphoma Foundation, European Organisation for Research, Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group, Grupo Español de Médula Ósea, German High-Grade Lymphoma Study Group, German Hodgkin's Study Group, Japanese Lymphoma Study Group, Lymphoma Study Association, NCIC Clinical Trials Group, Nordic Lymphoma Study Group, ... United Kingdom National Cancer Research Institute (2014). Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(27), 3059–3068. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>
7. Freedman, A. S. & Aster, J. C. Prognosis of diffuse large B cell lymphoma. *UpToDate*. Consultado el 25 de julio de 2023, en <https://www.uptodate.com/contents/prognosis-of-diffuse-large-b-cell-lymphoma>.