

Características clínicas y respuesta al tratamiento del linfoma en personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en un centro de referencia de Latinoamérica



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 n° 1: 36-47
Enero - Abril 2024

Clinical characteristics and response to lymphoma treatment in people living with the human immunodeficiency virus (HIV) in a reference center in Latin America

Angeles-Uribe J¹, Reyes-Pérez EN¹, Reyes-Ruiz JM^{1,2},
Martínez-Mier G¹, Chávez-Guitron LE¹, Martínez-Jiménez MC¹,
Audelo-Guzmán M¹.

¹Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades No. 14, Centro Médico Nacional "Adolfo Ruiz Cortines", Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Veracruz, México

²Facultad de Medicina, Región Veracruz, Universidad Veracruzana (UV). Veracruz, México.

jose.reyesr@imss.gob.mx

Fecha recepción: 14/12/2023
Fecha aprobación: 29/4/2024

Palabras claves: linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), América Latina

Keywords: non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, human immunodeficiency virus (HIV), Latin America.

Resumen

Introducción. Los linfomas son neoplasias malignas caracterizadas por la proliferación clonal de linfocitos. Las personas portadoras del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) desarrollan los subtipos más agresivos de linfoma. En México se conoce poco acerca de las características clínicas y la respuesta al tratamiento del linfoma en las personas que viven con el VIH.

Material y métodos. Un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal fue realizado en un hospital de referencia en el estado de Veracruz, México, la tercera entidad federativa mexicana con mayor número de casos de VIH. Pacientes ≥ 18 años,

portadores del VIH y diagnosticados con linfoma no Hodgkin o Hodgkin entre junio 2017 a junio 2022 fueron incluidos en el estudio. Además del análisis descriptivo, se calcularon las curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia y las *hazard ratio* (HR) mediante regresión de Cox para determinar el riesgo de muerte asociada a los diferentes factores.

Resultados. Se analizó una cohorte de 32 personas que viven con el VIH con linfoma no Hodgkin (n=30) o linfoma de Hodgkin (n=2). El 90% del total de los pacientes fueron del sexo masculino con una mediana de edad de 39.3 años (25-68). El 40% de los pacientes presentó el linfoma y VIH al mismo tiempo, el 60% restante desarrollaron el linfoma en un

período entre 1 y 22 años, con una media de tiempo de 6.8 años, de los cuales el 79% recibió terapia antirretroviral y registraba carga viral indetectable. El linfoma más frecuente fue el linfoma difuso de células grandes B (37.5%). La media de supervivencia global de los pacientes fue 6.65 años, con intervalos de confianza (IC) del 95% de 3.93 a 9.37 años con error estándar de 1.38 años; la probabilidad acumulada de supervivencia fue 0.4, con un error estándar de 0.1. En la regresión de Cox la albúmina ≤ 3 g/dL tuvo un alto cociente de riesgo (HR= 5.69; IC 95%: 1.38-23.45, $p= 0.016$) para mortalidad, donde los pacientes con estos niveles de albúmina tuvieron una media de supervivencia de 9.8 meses.

Discusión. A pesar de que los linfomas asociados a VIH son agresivos y se presentan en estadios avanzados, la supervivencia global alcanzada en este estudio fue similar a estudios previos. El esquema R-CHOP mostró buena respuesta en el LDCGB, pero continúa siendo controvertido el manejo de los otros tipos de linfoma. La hipoalbuminemia fue un factor de riesgo para mortalidad, por lo que podría incluirse en nuevas escalas pronósticas.

Abstract

Introduction. Lymphomas are malignant neoplasms characterized by clonal proliferation of lymphocytes. Persons carrying the human immunodeficiency virus (HIV) develop the most aggressive subtypes of lymphoma. In Mexico, little is known about the clinical characteristics and response to treatment of lymphoma in people living with HIV.

Material and methods. A descriptive, retrospective, cross-sectional study was conducted at a referral hospital in the state of Veracruz, Mexico, the third Mexican federative entity with the highest number of HIV cases. Patients ≥ 18 years old, HIV carriers and diagnosed with non-Hodgkin's or Hodgkin's lymphoma between June 2017 to June 2022 were included in the study. In addition to the descriptive analysis, Kaplan-Meier curves for survival and hazard ratio (HR) by Cox regression were calculated to determine the risk of mortality associated with the different factors.

Results. A cohort of 32 people living with HIV with non-Hodgkin's lymphoma ($n=30$) or Hodgkin's lymphoma ($n=2$) was analyzed. Ninety percent of the total patients were male with a median age of 39.3 (25-68). The remaining 60% developed lymphoma

in a period between 1 and 22 years, with a mean time of 6.8 years, of which 79% received antiretroviral therapy and had an undetectable viral load. The most frequent lymphoma was diffuse large B-cell lymphoma (37.5%). The mean overall survival of the patients was 6.65 years, with a 95% confidence interval (CI) of 3.93 to 9.37 years and standard error of 1.38 years; the cumulative probability of survival was 0.4, with a standard error of 0.1. In Cox regression albumin ≤ 3 g/dL had a high hazard ratio (HR= 5.69; 95% CI: 1.38-23.45, $p= 0.016$) for mortality, where patients with these albumin levels had a mean survival of 9.8 months.

Discussion. Despite the fact that HIV-associated lymphomas are aggressive and present in advanced stages, the overall survival achieved in our unit is similar to that reported in the world literature. The R-CHOP scheme has a good response in DLBCL, but the management of other types of lymphoma remains controversial. Hypoalbuminemia was found to be the most important predictor of mortality, so it could be included in new prognostic scales.

Introducción

Previo a la incorporación del uso de la terapia antirretroviral, el cáncer más común en personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) era el sarcoma de Kaposi, ahora el linfoma representa en algunos estudios más del 50% de neoplasias en esta población⁽¹⁻³⁾. De acuerdo con datos de la UNAIDS del 2022, hay un estimado de 38.4 millones de personas que viven con el VIH en el mundo y sólo dos tercios se encuentran con terapia antirretroviral⁽⁴⁾. En México, la Secretaría de Salud reportó hasta el segundo trimestre de 2022, un total de 341.313 casos de VIH, tres de las entidades federativas con mayor número de casos son la Ciudad de México con 13.7%, Estado de México con 10%, y el estado de Veracruz con un 9.4%⁽⁵⁾. Las personas que viven con el VIH tienen un riesgo de desarrollar un cáncer de 100-500 veces en comparación con la población general, debido a su estado de inmunodeficiencia crónica por un índice CD4:CD8 invertido como su principal efecto oncogénico⁽⁶⁻⁸⁾. Los linfomas más frecuentes en personas que viven con el VIH son los de alto grado, como el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), linfoma de Burkitt, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), linfoma de derrame pleural y linfoma plas-

mablástico^(9,10). En cuanto al linfoma de Hodgkin, su incidencia se mantiene igual, o incluso en aumento con el uso de la terapia antirretroviral, debido a la reconstitución inmune secundaria, siendo los subtipos celularidad mixta y depleción linfocitaria los más comunes^(7,11,12). No están identificadas las causas por las cuales la presentación de los linfomas es preferentemente en estadios tardíos, pero algunos estudios reportan que la cuenta de linfocitos T CD4 <200 células/mm³, sexo masculino y edad mayor de 29 años son predictores de presentación tardía^(13,14). La mayoría debuta con enfermedad voluminosa, síntomas B y frecuentemente actividad extra ganglionar, sobre todo en tejido gástrico, SNC, médula ósea, esplénica y hepática^(10,15). Las escalas pronósticas definen que los pacientes con un recuento de linfocitos T CD4 <100 células/μL y un índice pronóstico internacional (IPI) intermedio o alto tienen una supervivencia corta⁽³⁾. La estadística internacional reporta que la supervivencia global en pacientes que viven con el VIH y tienen linfoma ha aumentado en los últimos años hasta un 80%, pero en México son muy pocos los estudios que informan la demografía del linfoma en pacientes que viven con el VIH, con respuestas inferiores cuando se compara con otros países⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

Materiales y métodos

Diseño de estudio

Este fue un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal realizado en un hospital de tercer nivel (Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades No 14, Centro Médico Nacional "Adolfo Ruiz Cortines" del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Veracruz, México, lugar de referencia de una gran parte del centro y sureste mexicano. Este estudio fue aprobado (R-2022-3001-057) por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital (CLIS-3001) y se realizó siguiendo las directrices de la Declaración de Helsinki de 1975.

Población de estudio

Se incluyeron personas de edad igual o mayor de 18 años que tuvieron diagnóstico de infección con VIH confirmado por Western Blot y diagnóstico de linfoma no Hodgkin o linfoma de Hodgkin confirmado por un estudio de inmunohistoquímica y definido por los criterios de la OMS 2016 en el período de junio 2017 a junio 2022, que tuvieran reportada carga

viral por RT-PCR y niveles de linfocitos T CD4 por citometría de flujo al diagnóstico del linfoma.

Procedimiento de estudio

Se recolectó información directamente de expedientes clínicos físicos y material electrónico de laboratorio. Las variables que se analizaron fueron edad, género, preferencia sexual, toxicomanías, comorbilidades, fecha del diagnóstico de VIH y el tiempo en que transcurrió hasta el diagnóstico de linfoma, carga viral de VIH y nivel de linfocitos T CD4. El estado funcional se midió usando la escala de ECOG, la estadificación del tumor por la escala Ann Arbor y el índice pronóstico con IPI. En cuanto a las características basales del linfoma, se documentó si presentó síntomas B, masa voluminosa y actividad tumoral extra ganglionar, y se analizaron los estudios bioquímicos iniciales. Se documentó el protocolo de quimioterapia utilizado en cada caso, y la respuesta al tratamiento se midió con la escala de Lugano como completa, parcial, sin respuesta o enfermedad progresiva. Se documentaron todos los fallecimientos corroborando la copia del certificado de defunción.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se mostraron como el número o el porcentaje, mientras que las variables cuantitativas se expresaron como la media (\pm desviación estándar) o mediana (rango). La distribución de los datos se analizó con la prueba de Shapiro-Wilks, histogramas y Q-Q plots. Las gráficas de sobrevivencia fueron elaboradas a través de curvas de Kaplan-Meier. Se realizó un análisis de regresión logística de COX univariado y multivariado para las variables que mostraron significancia estadística. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado una diferencia estadísticamente significativa. El análisis de los datos se elaboró con los programas estadísticos SPSSv.25 y MedCalc.

Resultados

Características demográficas de la población de estudio

Se analizó un total de 32 personas que viven con el VIH de las cuales 30 sujetos tuvieron diagnóstico de linfoma no Hodgkin y 2 tuvieron linfoma de Hodgkin. Todas las personas que viven con el VIH incluidas en este estudio fueron residentes del estado de Veracruz y tuvieron una media de edad de 39.3 años (rango= 25-68 años), donde el grupo

de 30-39 años fue el más afectado. El 90% de los pacientes fueron hombres, de los cuales el 62% (n= 18) se identificaron como homosexuales (Figura 1). La conducta sexual de riesgo en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres podría haber sido un factor para la transmisión del VIH, debido a que los masculinos que se identificaron como homosexuales declararon haber tenido esta práctica sexual. El 81% del total de las personas que viven con el VIH fueron consumidores frecuentes de alcohol y 68% tuvieron un hábito tabáquico regular. Un porcentaje relativamente pequeño utilizaba algún tipo de droga recreativa y tenían alguna comorbilidad o enfermedad crónica. Las demás características de los pacientes incluidos en el estudio se observan en la tabla 1.

Tiempo transcurrido desde la detección del VIH y el diagnóstico de linfoma

Respecto a la relación entre las personas que viven con el VIH y la aparición de linfoma, el 40% (n= 13) de las personas desconocían que tuvieran la infección del virus al diagnóstico de la neoplasia y presentaron una cantidad de linfocitos T CD4 más baja y carga viral más alta en comparación con los pacientes con VIH que después presentaron linfoma (n= 19), de éstos sólo el 79% tenía terapia antirretroviral (Tabla 2). De toda la cohorte, el 35% tenía carga viral indetectable y una presentación de la enfermedad menos agresiva, mientras que el 47% tuvo una cuenta de linfocitos T CD4 <200 células/ μ L y una presentación de la enfermedad más agresiva. El tiempo que transcurrió entre el diagnóstico de VIH y el linfoma no Hodgkin en las personas que

viven con el VIH previamente identificado fue desde uno hasta 22 años, con una media de 6.8 años. Cinco pacientes tenían más de 10 años viviendo con el VIH. En cuanto a los pacientes con linfoma de Hodgkin, el tiempo que transcurrió entre el VIH y el linfoma fue de 3 a 19 años, ambos con terapia antirretroviral de manera irregular.

Subtipos de linfoma en las personas que viven con el VIH y sus características basales

La proporción de los subtipos de linfoma no Hodgkin en este estudio fueron como sigue: LDCGB 36.66%, linfoma plasmablastico 26.66%, linfoma de Burkitt 16.66%, linfoma de SNC 6.66%. También se encontraron linfomas que no son tan comunes en esta población como el linfoma folicular (3.33%), el linfoma asociado a mucosas (3.33%) y el linfoma linfoblástico (6.66%). Los dos casos de linfoma de Hodgkin fueron de subtipo celularidad mixta. La mayoría de los pacientes con VIH y linfoma tuvieron marcadores de actividad tumoral elevados y un estadio clínico avanzado. Estas personas tuvieron una mediana de 447 U/L (rango= 106-5,268) y 4.1 mg/L (rango= 1.6-14.1) para la deshidrogenasa láctica (DHL) y la β 2 microglobulina, respectivamente (Tabla 3). Al comparar estos niveles con los valores de referencia de laboratorio para cada parámetro, se encontraron elevados los valores de DHL y β 2 microglobulina en el 59% y 68% de los pacientes, respectivamente. Al analizar el ECOG, la mitad de los pacientes debutaron con una escala ≥ 2 . El 79% de las personas fue clasificada en un estadio clínico avanzado de acuerdo con la estadificación de Ann

Figura 1. Edad al diagnóstico de linfoma en personas que viven con el VIH representando la población de hombres y mujeres por separado.

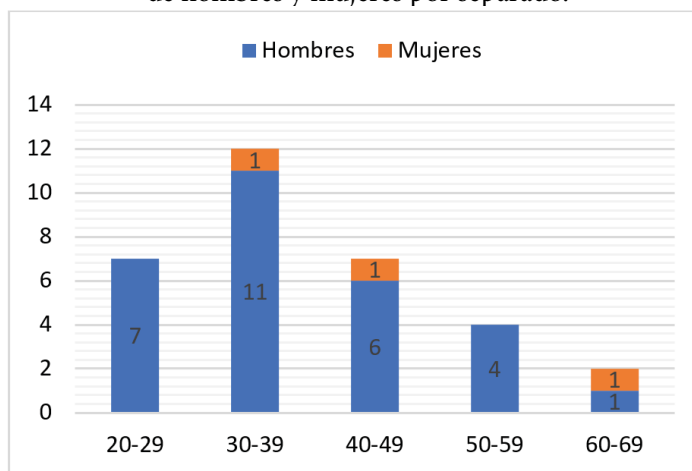


Tabla 1. Características de las personas que viven con el VIH al diagnóstico de linfoma

Característica	Valor	N= 32 (100%)
Sexo		
Hombre	29	90
Mujer	3	10
Edad en años, mediana(rango)	39.3 (25-68)	-
Tabaquismo	22	68
Alcoholismo	26	81
Uso de drogas	4	12
Condición médica previa		
Diabetes mellitus	3	9
Hipertensión arterial	2	6
Infecciones		
Tuberculosis	3	9
Toxoplasmosis	1	3
Sífilis	1	3
VHC	1	3
Tipo de linfoma		
LDCGB	11	34.4
Linfoma plasmablastico	8	25
Linfoma de Burkitt	5	15
Linfoma de SNC	2	6
Linfoma folicular	1	3
Linfoma linfoblástico	2	6
Linfoma tipo MALT	1	3
Linfoma de Hodgkin	2	6
Enfermedad voluminosa	14	43.7
Extra ganglionar	22	68.7
Ann Arbor		
I-II	7	21
III-IV	25	79
ECOG		
I-2	16	50
3-4	16	50
IPI		
Bajo	1	3
Intermedio	4	12.5
Alto	27	84.5

Abreviaturas: VHC= virus de la hepatitis C, LDCGB= linfoma difuso de células grandes B, SNC= sistema nervioso central, MALT= tejido linfoide asociado a mucosas.

Tabla 2. Carga viral y estado inmunológico de las personas que viven con el VIH y que debutan con linfoma

Pacientes que debutan con VIH y linfoma (N = 13)	Pacientes con VIH que después presentaron linfoma (N= 19)	N= 32 (100%)
Carga viral media (copias)	Carga viral media (copias)	21 (65%)
121,247	12,541	
Rango (434-564,415)	Rango (0-157,087)	
	Indetectable: 11	11 (35%)
Linfocitos T CD4 (células/ μ L)	Linfocitos T CD4 (células/ μ L)	
< 200 11 (84%)	< 200 4 (21%)	15 (47%)
> 200 2 (16%)	> 200 15 (79%)	17 (53%)

Tabla 3. Parámetros hematológicos y bioquímicos de las personas que viven con el VIH al diagnóstico de linfoma

Variable	Valor	Medida de dispersión
Hb, g/dL (media, desviación estándar)	10.6	\pm 2.25
Plaquetas, $10^3/\mu$ L (mediana, rango)	259	67-665
Leucocitos, $10^3/\mu$ L (mediana, rango)	7,740	850-14,640
Neutrófilos, $10^3/\mu$ L (mediana, rango)	5,230	290-11,650
Linfocitos, $10^3/\mu$ L (mediana, rango)	1,645	233-2,900
Creatinina, mg/dL (mediana, rango)	0.90	0.4-10.1
Albúmina, g/dL (mediana, rango)	3.35	1.7-4.5
Globulina, g/dL (mediana, rango)	2.95	1.8-5.8
DHL, U/L (mediana, rango)	447	106-5,268
β 2 microglobulina, mg/L (mediana, rango)	4.1	1.6-14.1

Arbor con un IPI 3 o 4 en el 84.5% de los pacientes.

Respuesta al tratamiento

El tratamiento más utilizado fue el CHOP-R en 18 pacientes (56%), pero los esquemas variaron de acuerdo con el tipo de linfoma. También fueron utilizados esquemas intensivos como el DHAP, ICE, EPOCH, CODOX-MIVAC. Todos los pacientes recibieron antirretrovirales como parte del tratamiento de quimioterapia. El rituximab fue administrado en los pacientes que expresaban CD20+. La respuesta del tratamiento asignado para los pacientes con VIH y LDCGB, linfoma plasmablastico, linfoma de Burkitt y otros linfomas (linfoma de SNC, linfoma tipo MALT, linfoma folicular y linfoma linfoblástico) se puede observar en la figura 2. En cuanto al linfoma de Hodgkin, los dos fueron de subtipo celularidad mixta, ambos recibieron esquema ABVD, tuvieron una respuesta completa y continuaron en

vigilancia.

Variabes asociadas al riesgo de mortalidad

Un análisis de regresión de COX univariado fue realizado con 22 variables para determinar la asociación de éstas con la mortalidad de los pacientes. Este análisis demostró que la globulina y la albúmina fueron asociadas con la mortalidad, donde sólo la globulina tuvo una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 4).

Se calcularon curvas de ROC para determinar el valor predictivo asociado a mortalidad de los linfocitos T CD4, albúmina, DHL y el índice DHL-albúmina (Figura 3). El punto de corte óptimo obtenido a través del índice de Youden para los linfocitos TCD4 fue \leq 214 células/ μ L (área bajo la curva (AUC)= 0.623; IC 95%: 0.43-0.78; p= 0.2486), con una sensibilidad de 71.4% y especificidad del 66.7%. La albúmina tuvo un punto de corte óptimo \leq 3 g/dL (AUC= 0.736;

Figura 2. Esquema de respuesta a la quimioterapia en personas con VIH y distintos tipos de linfoma. Otros linfomas: linfoma de SNC, linfoma tipo MALT, linfoma folicular y linfoma linfoblástico. Esta figura fue creada con Biorender.com

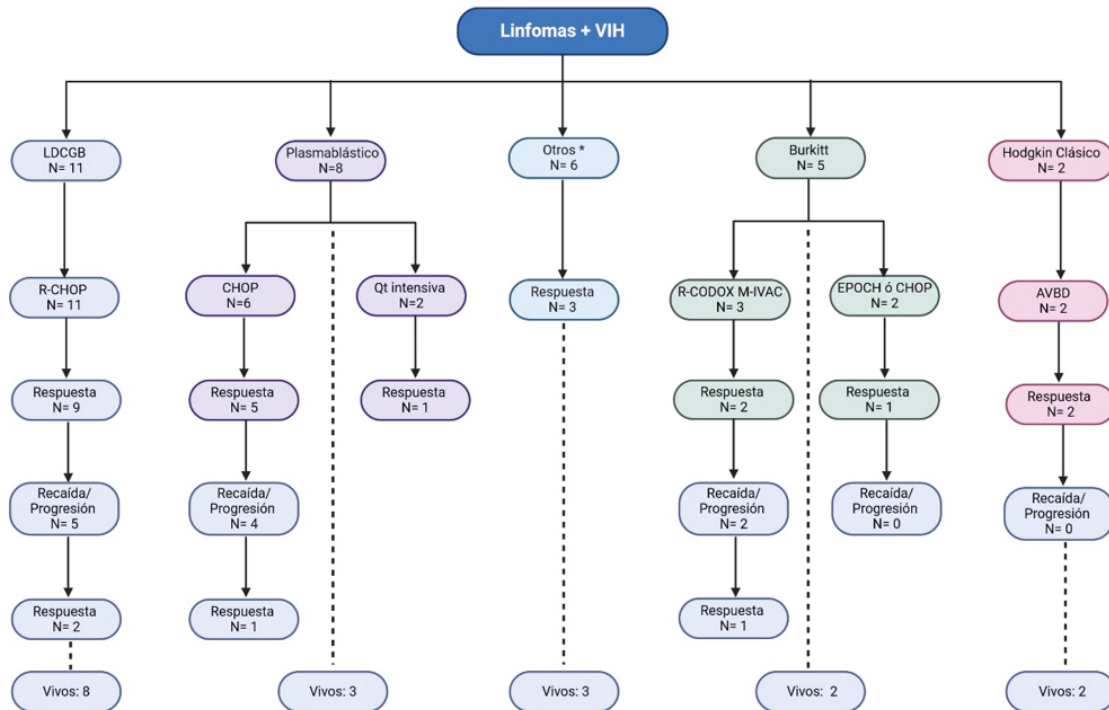


Tabla 4. Análisis de regresión de COX univariado y multivariado

Variable	COX univariado			COX multivariado		
	HR	IC 95%	Valor de p	HR	IC 95%	Valor de p
Hb, g/dL (media, desviación estándar)						
Género, masculino	0.94	0.12-7.34	0.956	-----	-----	-----
Orientación sexual	1.75	0.60-5.11	0.301	-----	-----	-----
Tabaquismo	1.20	0.37-3.87	0.756	-----	-----	-----
Alcoholismo	1.55	0.34-6.97	0.562	-----	-----	-----
CD4 células/μL	0.99	0.98-1	0.168	-----	-----	-----
Carga viral detectable	0.74	0.25-2.18	0.595	-----	-----	-----
Carga viral	1	0.99-1.01	0.625	-----	-----	-----
Uso de antirretroviral	0.94	0.31-2.83	0.912	-----	-----	-----
Hemoglobina	0.83	0.66-1.05	0.137	-----	-----	-----
Leucocitos	1	0.99-1.01	0.696	-----	-----	-----
Linfocitos	0.99	0.98-1	0.052	-----	-----	-----
Neutrófilos	1	0.99-1.01	0.276	-----	-----	-----
Plaquetas	0.99	0.98-1	0.372	-----	-----	-----
Creatinina	0.95	0.69-1.30	0.754	-----	-----	-----
Albúmina	0.32	0.15-0.67	0.002*	0.50	0.24-1.04	0.067
Globulina	0.22	0.07-0.64	0.005*	0.34	0.11-0.99	0.049
DHL	1	1-1.01	0.135	-----	-----	-----
Índice DHL-albúmina	1	0.99-1.1	0.054	-----	-----	-----

*p<0.05 fue considerado como una diferencia estadísticamente significativa.

IC 95%: 0.55-0.875; $p= 0.018$), una sensibilidad de 64.2% y especificidad de 83.3%. Para la DHL el punto de corte óptimo fue > 446 U/L (AUC= 0.744; IC 95%: 0.56-0.88; $p= 0.0073$), mostrando un sensibilidad de 78.57% y especificidad de 72.2%. Mientras que el índice DHL-albúmina tuvo un punto de corte > 92.65 (AUC= 0.73; IC 95%: 0.54-0.87, $p= 0.011$) con una sensibilidad de 85.71% y especificidad del 61.1%. Los niveles de globulina tuvieron un punto de corte ≤ 2.5 g/dL (AUC= 0.782; IC 95%: 0.6-0.9; $p= 0.0005$), su especificidad fue 94.44%, sin embargo, su sensibilidad (50%) fue menor en comparación con la sensibilidad de los otros parámetros.

Con los puntos de corte óptimo obtenidos, se realizó un análisis de regresión de COX multivariado para determinar las variables asociadas a la mortalidad de los pacientes (Tabla 5). En este análisis fue excluida la globulina debido a que mostró una sensibilidad baja. El análisis reveló que sólo el nivel de albúmina ≤ 3 g/dL fue un factor predictor independiente de mortalidad (HR= 5.69; IC 95%: 1.38-23.45, $p= 0.016$) en las personas que viven con el VIH y tienen linfoma.

Se calcularon curvas de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia a partir del punto de corte óptimo para los linfocitos T CD4, albúmina, DHL e índice DHL-albúmina obtenidos previamente. Cuando la cuenta de linfocitos T CD4 fue ≤ 214 células/ μ L la sobrevida media de los pacientes fue 27 meses (IC 95%= 12.5-42.7, $p= 0.046$) (Figura 4A). Los pacientes con valores de albúmina ≤ 3 g/dL tuvieron una sobrevida media de 9.8 meses (IC 95%= 4.50-15.25, $p= 0.0001$) (Figura 4B). En cuanto a los pacientes con niveles de DHL > 446 U/L, éstos tuvieron una sobrevida media de 20.5 meses (IC 95%= 8.79-32.21, $p= 0.001$) (Figura 4C), mientras que los pacientes con un índice DHL-albúmina > 92.65 mostraron una sobrevida media de 23.58 meses (IC 95%= 11.86-35.31, $p= 0.004$) (Figura 4D). La supervivencia global también fue evaluada con el método de Kaplan-Meier, obteniendo una media de 6.65 años (IC 95%= 3.93-9.37 años; error estándar= 1.38 años). Además, el análisis de la escala de IPI reveló una sobrevida media de 170 meses para un IPI bajo o intermedio bajo, mientras que para un IPI intermedio alto o

Figura 3. Curvas ROC para determinar el valor predictivo para mortalidad de los linfocitos T CD4, albúmina, DHL y el índice DHL-albúmina.

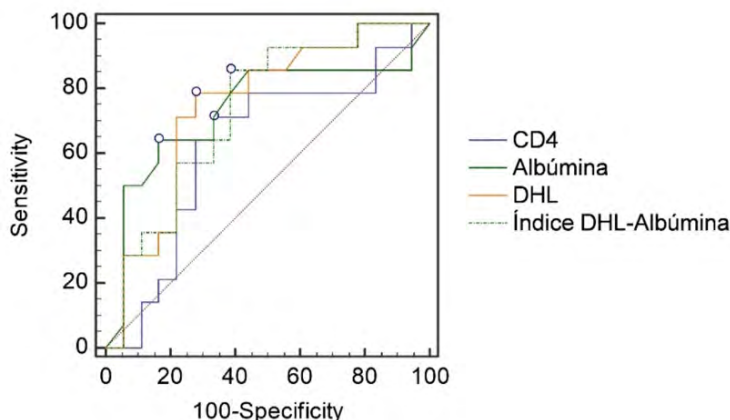
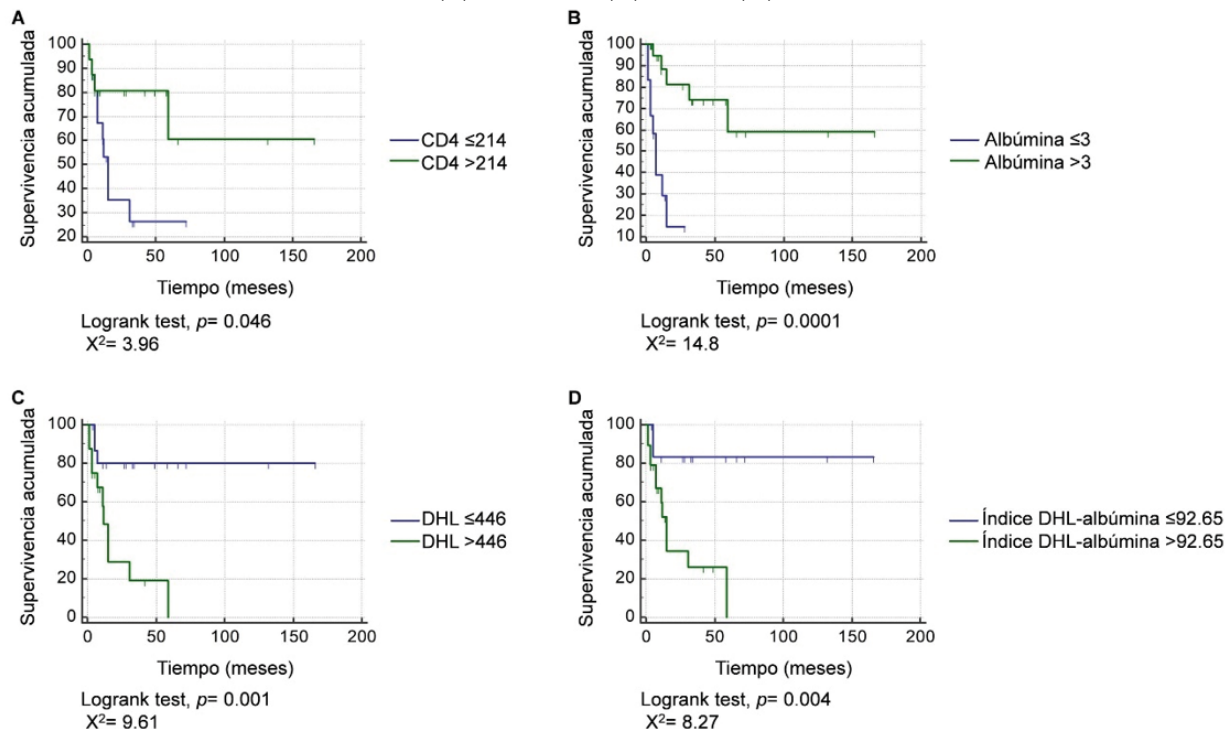


Tabla 5. Análisis de regresión de COX multivariado para determinar las variables asociadas a la mortalidad.

Parámetro	COX multivariado		
	HR	IC 95%	Valor de p
CD4 células $\leq 214/\mu$ L	1.64	0.43-6.21	0.465
Albúmina ≤ 3 g/dL	5.69	1.38-23.45	0.016*
DHL >446 U/L	3.57	0.45-28.17	0.226
Índice DHL-albúmina >92.65	1.59	0.13-19.37	0.715

* $p < 0.05$ fue considerado como una diferencia estadísticamente significativa.

Figura 4. Análisis de los biomarcadores de mortalidad usando Curvas de Kaplan-Meier. Las curvas de Kaplan-Meier fueron calculadas para estimar la supervivencia a partir del punto de corte óptimo para (A) los linfocitos T CD4, (B) albúmina, (C) DHL e (D) índice DHL-albúmina.



alto, la supervivencia media fue de 35 meses.

Discusión

Este estudio fue realizado en uno de los estados de México con mayor número de casos de VIH y en él fueron descritas las características basales de 32 personas que viven con el VIH y desarrollaron linfoma. Las variables demográficas fueron estudiadas tanto para el linfoma de Hodgkin como para el linfoma no Hodgkin, encontrando similitudes con estudios realizados en el extranjero. La media de edad al diagnóstico fue en la cuarta década de la vida para ambas patologías, con un 90% de personas del sexo masculino, de los cuales el 62% declararon identificarse como homosexuales. No se encontró significativo el grado de escolaridad ni alguna condición médica previa. Mohamad W. y colaboradores reportaron que el alcoholismo y el tabaquismo son factores involucrados en el desarrollo de linfoma en personas que viven con el VIH, en nuestro estudio casi todos los afectados tenían hábito tabáquico y alcohólico de manera regular⁽⁷⁾.

Un informe reciente del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportó que el 30% de la población mexicana con linfoma y VIH no se co-

nocía como portadora del virus. En nuestro estudio el porcentaje de desconocimiento fue del 40%⁽²⁰⁾. En estos pacientes no tratados es posible relacionar el estado inmunodeficiente con el desarrollo de neoplasia, ya que el 84% tuvo una cuenta de linfocitos T CD4 < 200 células/ μ L^(7,8). En nuestro estudio, 19 personas tenían conocimiento de vivir con el VIH, de las cuales 11 tuvieron una carga viral indetectable y 15 una cuenta de linfocitos T CD4 > 200 células/ μ L. Esta observación podría estar asociada con la hipótesis de que el portador crónico del virus, a pesar de un estado inmunológico competente, tiene un estado inflamatorio crónico local a nivel de los ganglios linfáticos que lo pone en un riesgo elevado de desarrollar algún tipo de linfoma durante la vida^(3,7,8).

De las características basales del linfoma, el 78% de las personas presentaba un grado de anemia crónica con una media de hemoglobina de 10.6 g/dL (± 2.25). Kethuria y colaboradores informaron que el 46% de las personas que viven con el VIH tienen algún grado de anemia atribuible al propio virus, pero el estado del portador es sólo uno de los factores asociados a la anemia en este estudio⁽⁹⁾. Algunos marcadores de inflamación aguda pueden asociarse a la ane-

mia, pero en el paciente con linfoma éstos pueden ser utilizados en las escalas de estadificación, como la DHL y β_2 microglobulina, los cuales estuvieron elevados en el 60% de los pacientes de nuestro estudio. Al utilizar las escalas de etapa del linfoma fue observado que el 79% de los pacientes debutó en un estadio clínico III y IV de Ann Arbor y el 50% tuvo un ECOG de 2-4. Estos resultados sugieren que el 84% de nuestros pacientes tuvo un riesgo alto por escala de IPI, reflejando la agresividad de linfomas en esta población^(13,15).

El tipo de linfoma más común en nuestra cohorte fue el linfoma difuso de células grandes B con un 37.5%, seguido de linfoma plasmablastico con 25%, y posteriormente el linfoma de Burkitt con 18.7%. Dos pacientes (6%) tuvieron un diagnóstico de linfoma de sistema nervioso central, ambos con linfocitos T CD4 <100 células/ μ L y una carga viral muy elevada al diagnóstico, características que coinciden con la descripción de este linfoma^(1,10,21). Identificamos una pequeña proporción (12.5%) de linfomas no característicos del VIH, que incluye al linfoma linfoblástico, linfoma folicular y linfoma asociado a mucosas; es importante destacar que la información que relacionara estos tipos de linfomas con el VIH fue ausente. En cuanto al linfoma de Hodgkin, sólo hubo dos casos (6%), ambos del subtipo celularidad mixta; este número de casos coincide con la proporción de 1:10 casos con respecto a linfoma no Hodgkin^(10,22).

Todos los pacientes tuvieron inmunohistoquímica diagnóstica, sin embargo, la tinción para algunos marcadores como el Ki-67 en 20 (62%) de los casos no fue realizada; mientras que a los pacientes que sí se les realizó mostraron un índice de proliferación muy alto de 85% al 100%, característico de linfomas agresivos en esta población.

El esquema R-CHOP fue el protocolo más utilizado como primera línea, con una respuesta completa global en el 38.8%. Por tipo de linfoma, el LDCGB alcanzó una respuesta completa de 81.8%, todos recibieron de 6 a 8 ciclos de R-CHOP como primera línea de quimioterapia. La elección de este esquema en estos pacientes está justificada en varias revisiones, un estudio chino publicado recientemente, que defendió la postura del uso de R-CHOP como primera línea de quimioterapia en pacientes con VIH y LDCGB ya que no observaron diferencia significativa con otro esquema más intensivo^(23,24). Para el

linfoma de Burkitt, el esquema elegido en más de la mitad de los casos fue el R-CODOX-M-IVAC, que alcanzó una respuesta completa al término del tratamiento del 75%, y una supervivencia global del 40%. Un estudio reportó que los pacientes con linfoma de Burkitt alcanzan una remisión del 92% y supervivencia global del 42% con el esquema R-CODOX-M-IVAC, resultados similares a los obtenidos en nuestro estudio en cuanto a la supervivencia global pero no para las tasas de respuesta completa, por lo tanto, esto podría ser clave para un siguiente estudio^(25,26). Hubo ocho casos de linfoma plasmablastico (26%), de los cuales seis recibieron CHOP como primera línea de quimioterapia y alcanzaron una respuesta del 84% y supervivencia global del 38%. Los informes sobre la respuesta del linfoma plasmablastico son escasos, debido a que los estudios comentan que este linfoma representa un 3% a 12% de los linfomas relacionados con el VIH, sin embargo, en nuestra cohorte observamos una tasa superior a lo reportado en la literatura mundial⁽²³⁾. Con respecto al linfoma de sistema nervioso central no se alcanzó ninguna respuesta clínica con dosis altas de metotrexato y citarabina, esquema estándar para este tipo de linfoma, y lamentablemente estos pacientes fallecieron durante la quimioterapia⁽¹²⁾.

De manera global, los pacientes que no tuvieron respuesta o una respuesta parcial, alcanzaron una segunda respuesta completa en el 40% con una segunda línea de quimioterapia, en todos los casos se utilizó un esquema de mayor intensidad.

En los dos casos que reportamos de linfoma de Hodgkin y VIH, la quimioterapia se basó en ABVD, ya que, de acuerdo con varios estudios, la respuesta es similar entre este esquema y el BEACOPP, pero con mayor riesgo de mortalidad con el segundo esquema⁽³⁾. Los dos mostraron una respuesta completa y continuaron en vigilancia, demostrando así que, aún en pacientes con infección por VIH, el comportamiento clínico de linfoma de Hodgkin es igual que en los pacientes que no tienen la infección aun cuando debuten en una etapa avanzada y con factores histológicos y clínicos de mal pronóstico.

Cuando los factores asociados con un mayor riesgo de mortalidad fueron determinados, encontramos que la albúmina ≤ 3 g/dL tuvo una significancia pronóstica. Al realizar el análisis de regresión COX multivariado, la albúmina ≤ 3 g/dL tuvo el mayor impacto en la mortalidad y el único con valor significativo

($p= 0.004$). En este sentido, las escalas pronósticas para el linfoma no Hodgkin no involucran la hipoalbuminemia y aunque varios estudios han examinado este marcador como factor de mortalidad, aún no ha sido considerado para ser incluido en alguna escala pronóstica. Previamente se ha reportado que el índice DHL-albúmina es un predictor de la supervivencia de los pacientes con linfoma de Hodgkin⁽²⁷⁾, sin embargo, su utilidad como biomarcador fue ausente en nuestro estudio. Por último, al analizar la escala de IPI encontramos que aquéllos con un IPI bajo la supervivencia es de 170 meses, mientras que para el grado intermedio alto o alto, la supervivencia global fue de apenas 35 meses, por lo que se confirma que sigue siendo una escala útil que podría dictar la pauta en la elección del tratamiento en los pacientes con estas características.

Conclusiones

El linfoma no Hodgkin es actualmente la neoplasia más común en las personas que viven con el VIH.

Los resultados de este estudio sugieren que el 86% de los linfomas asociados al VIH son agresivos y que más de la mitad debutan en estadios avanzados. Resulta interesante el hallazgo de que el 40% de los pacientes con linfoma desconocían vivir con el VIH, lo que sugiere la implementación de un trabajo de divulgación y campañas para diagnosticar a tiempo y contener la propagación del virus. Los valores de laboratorio muestran un patrón inflamatorio, con anemia y marcadores de inflamación elevados. El esquema R-CHOP como tratamiento de primera línea para el LDCGB está bien justificado con una respuesta similar cuando se compara con los que no tienen VIH, sin embargo, sigue siendo controvertido el manejo de otros linfomas como el Burkitt y plasmablastico que no alcanzaron una mejor respuesta, incluso con esquemas intensivos. Finalmente, nuestro estudio sugiere que la hipoalbuminemia es un factor de riesgo para mortalidad, por lo que podría incluirse en nuevas escalas pronósticas de la enfermedad.

Contribución de autores: Todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

References

1. Hentrich M, Barta SK, editores. HIV-associated Hematological Malignancies. Cham: Springer International Publishing; 2016.
2. Little RF, Dunleavy K. Update on the treatment of HIV-associated hematologic malignancies. *Hematology*. 2013(1):382-8.
3. Rios A. HIV-Related Hematological Malignancies: A Concise Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14:S96-103.
4. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; IN DANGER: UNAIDS Global AIDS Update 2022. 2022;376.
5. Informe histórico de VIH Segundo trimestre de 2022. Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmisibles. Secretaria de Salud. Gobierno de México 2022.
6. Shiels MS, Engels EA. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12(1):6-11.
7. Mohamad WMW, Ab Rahman WSW, Al-Salih SAA, Hussin CMC. Immunological and Haematological Changes in HIV Infection. En: Ibeh BO, editor. *Trends in Basic and Therapeutic Options in HIV Infection - Towards a Functional Cure*. InTech; 2015.
8. de Carvalho PS, Leal FE, Soares MA. Clinical and Molecular Properties of Human Immunodeficiency

- Virus-Related Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Front Oncol.* 2021;11:675353.
9. Kathuria S, Bagga P, Malhotra S. Hematological Manifestations in HIV Infected Patients and Correlation with CD4 Counts and Anti Retroviral Therapy. *Int J Contemp Med Res.* 2016;4.
 10. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th Edition. Lyon Cedex, France: IARC; 2017. 585 p. (Book and Report Series; vol. 2).
 11. Jacobson CA, Abramson JS. HIV-Associated Hodgkin's Lymphoma: Prognosis and Therapy in the Era of cART. *Adv Hematol.* 2012;2012:1-8.
 12. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2018;378(11):1029-41.
 13. Rubinstein PG, Aboulafla DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS.* 2014;28(4):453-65.
 14. Azamar-Alonso A, Bautista-Arredondo SA, Smaill F, Mbuagbaw L, Costa AP, Tarride JE. Patient characteristics and determinants of CD4 at diagnosis of HIV in Mexico from 2008 to 2017: a 10-year population-based study. *AIDS Res Ther.* 2021;18(1):84.
 15. Khwaja J, Burns JE, Ahmed N, Cwynarski K. HIV-associated lymphoma—advances in clinical management. *Ann Lymphoma.* 2021;5:26-26.
 16. Hernandez E, Gomez X, Villasis A. Linfomas no-Hodgkin asociados a SIDA: 1. Evolución durante los 20 años de la pandemia. 2. Experiencia en el INCMNSZ. *Rev Investig Clínica.* 2004;56(2):186-92.
 17. Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P, Avilés-Salas A, Calderón-Flores E. AIDS and non-Hodgkin's lymphoma. Experience at an oncological center in Mexico. *Rev Invest Clin.* 2008 Sep-Oct;60(5):375-81.
 18. Sotomayor G, Colunga PR, Colunga PE, Lozano R, Bugarin E, Gomez D. Linfoma no Hodgkin e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Experiencia de 10 años en un centro de referencia universitario. *Rev Hematol.* 2017;18(4):155-60.
 19. Cardenas-Ortega A, Ramírez-Ibarguen AF, Rivera-Buendía F, Pérez-Jiménez C, Volkow-Fernández P, Martin-Onraet A. Clinical characteristics and outcomes of HIV positive patients with lymphoma in an oncological reference center in Mexico City. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(40):e22408.
 20. ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL DE LA LUCHA CONTRA EL VIH/SIDA (1 DE DICIEMBRE). INEGI. 2021;5.
 21. Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, Wall A, Cunningham D, Poeschel V et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood.* 2020;135(23):2041-8.
 22. Verdu-Bou M, Tapia G, Hernandez-Rodriguez A, Navarro JT. Clinical and Therapeutic Implications of Epstein-Barr Virus in HIV-Related Lymphomas. *Cancers.* 2021;13(21):5534.
 23. Brunnberg U, Hentrich M, Hoffmann C, Wolf T, Hübel K. HIV-Associated Malignant Lymphoma. *Oncol Res Treat.* 2017;40(3):82-7.
 24. Sun JJ, Liu L, Wang JR, Shen YZ, Qi TK, Wang ZY, et al. Clinical outcomes of people living with human immunodeficiency virus (HIV) with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in Shanghai, China. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(23):2796-802.
 25. Evens A, Jagadeesh D, Clinic C, Farooq U, Bond D. Burkitt Lymphoma in the Modern Era: Real World Outcomes and Prognostication Across 30 US Cancer Centers. *21;137(3):374-386.*
 26. Alderuccio JP, Olszewski AJ, Evens AM, Collins GP, Danilov AV, Bower M, et al. HIV-associated Burkitt lymphoma: outcomes from a US-UK collaborative analysis. *Blood Adv.* 2021;5(14):2852-62.
 27. Reyes-Pérez EN, Flores-Cuevas LM, Martínez-Mier G, Chávez-Güitrón LE, Martínez-Jiménez MC, Aude-lo-Guzmán M, Calderón-García J, Reyes-Ruiz JM. Predictive value of the lactate dehydrogenase-to-albumin ratio (LAR) in classical Hodgkin's lymphoma. *Ann Blood* 2023;8:32.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.